

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Державної установи

«Інститут нейрохірургії ім. акад.

А.П. Ромоданова НАМН України»

академік НАМН України

Є. Г. Педаченко

2020 р.



ОТЧЕТ

О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Открытое исследование с изучением эффективности и переносимости препарата Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм», который применяли больным глиобластомой при химиотерапии в сравнении с группой больных, которые получали только химиотерапию

Фаза II

Код дослідження АГ-ОІЧ-1/Г .2/10.14

Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

Спонсор:

000 НПФ «Аксомед ЛТД»

04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда 6, корпус 4

тел.:(044) 537-78-41

Место проведения исследования:

Государственное предприятие «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины»,

отдел адьювантных методов лечения опухолей ЦНС

04050 г. Киев, ул. П. Майбороды, 32

тел. (044) 483-92-19 (044) 483-95-73

Заместитель директора по научной работе
д-р мед. наук

В.В. Білошицький

Ответственный исследователь
Зав. отделом, д-р мед. наук, профессор

О.Я. Главацкий

СОДЕРЖАНИЕ

1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ	6
2. КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОТЧЕТА	8
3. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	22
4. ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	24
4.1 Нормативно-правовая база проведения клинического исследования	24
4.2 Получение одобрения Комиссией по этике	24
4.3 Получение письменного информированного согласия	24
4.4 Страхование	25
4.5 Конфиденциальность и защита персональных данных	26
5. ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАТИВНАЯ СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ	27
6. ВВЕДЕНИЕ	28
6.1. Описание исследуемого препарата	28
6.2 Доклинические исследования препарата Доновит-ВС	29
6.3 Результаты I фазы клинического исследования препарата Доновит-ВС	32
7. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
8. ОПИСАНИЕ ПЛАНА ИССЛЕДОВАНИЯ	33
8.1 Дизайн исследования	33
8.2 Проанализированное количество пациентов	33
8.3 Продолжительность участия пациента в исследовании и график визитов. ...	33
8.4 Общее описание исследования	34
8.5 План визитов	36
8.6 Описание процедур исследования	39
9. КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ	41
9.1 Критерии включения	41
9.2 Критерии невключения	41
9.3 Критерии досрочного выбывания пациента из исследования	41
9.4 Досрочное прекращение или приостановка всего исследования	42
10. ИССЛЕДОВАНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО	42
10.1 Название и описание исследуемого препарата	42
10.2 Упаковка и маркировка	43
10.3 Условия передачи, учета и возврата исследуемого препарата	43
10.4 Условия хранения	44

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

11. ЛЕЧЕНИЕ.....	44
11.1 Предварительное лечение.....	44
11.2 Схема лечения в процессе исследования.....	44
11.3 Сопутствующая терапия	45
11.4 Запретное сопутствующее лечение	45
12. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ	45
13. ОЦЕНКА	46
13.1. Список показателей переносимости.....	46
13.2 Методы и сроки оценки показателей переносимости.....	46
13.3 Побочные явления/реакции (ПЯ/ПР).....	47
13.3.1 Определение понятия, виды ПЯ/ПР	47
13.3.2 Оценка степени тяжести ПЯ/ПР	47
13.3.3 Связь ПЯ/ПР с исследуемым препаратом	47
13.3.4 Результат ПЯ/ПР	48
13.3.5 Меры, предпринимаемые при возникновении ПЯ/ПР.....	48
13.3.6 Сообщения о непредвиденных и/или серьезных ПЯ/ПР	48
14. МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ.....	49
14.1 Обоснование количества исследуемых.....	49
14.2 План статистического анализа	50
14.3 Анализ исходной однородности групп	51
14.4 Анализ эффективности в каждой группе	51
14.5 Сравнение эффективности между группами.....	52
14.6 Анализ переносимости.....	53
14.7 Уровни значимости и мощности	53
14.8 Заключение о превышающей эффективности	53
14.9 Работа с данными	54
14.10 Программное обеспечение	54
15. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	54
15.1 Описание пациентов, включенных в исследование	54
15.2 Количество проанализированных пациентов	55
15.3 Анализ исходной однородности групп	56
15.3.1 Анализ исходной однородности групп по демографическим параметрам	56
15.3.2 Анализ однородности групп по сопутствующей патологии	58

15.3.3 Анализ исходной однородности групп по объему оперативного вмешательства, локализации и стороне поражения, состоянию пациентов по шкале ECOG	59
15.3.4 Анализ исходной однородности групп применявшейся по схеме химиотерапии,	62
15.3.5 Анализ исходной однородности групп по приветственным показателям	63
15.3.6 Анализ исходной однородности групп по данным ЭКГ и УЗИ брюшной полости.....	64
15.3.7 Анализ исходной однородности групп по лабораторным показателям общего анализа крови	66
15.3.8 Анализ исходной однородности групп по лабораторным показателям биохимического анализа крови	70
15.3.9 Анализ исходной однородности групп по лабораторным показателям общего анализа мочи	73
15.3.10 Анализ однородности групп по оценкам качества жизни по шкале QL2 опросника EORT QLQ-C30	75
15.3.11 Итоговые результаты анализа исходной однородности групп	76
15.4 Оценка эффективности лечения	76
15.4.1 Оценка эффективности по главной переменной	76
15.4.2 Оценка эффективности по однолетней общей выживаемости по категориям «выживший/не выживший».....	78
15.4.3 Оценка эффективности одногодичной 12-мес. безрецидивной выживаемости	79
15.4.4 Оценка эффективности по степени токсичности химиотерапии	82
15.4.4.1 Анализ данных АД, ЧСС и температуры тела в динамике	82
15.4.4.2 Анализ динамики показателей общего анализа крови	84
15.4.4.3 Анализ динамики показателей биохимического анализа крови.....	101
15.4.4.4 Анализ динамики показателей общего анализа мочи	112
15.4.4.5 Анализ динамики данных ЭКГ	121
15.4.4.6 Анализ токсичности химиотерапии по шкале CTC NCIC	122
15.4.4.7 Анализ гематологической токсичности в группах	123
15.4.4.8 Анализ негематологической токсичности	124
15.5 Оценка качества жизни по опроснику EORTC QLQ-C30	126

15.6. Оценка общего состояния пациентов по шкале ECOG	130
15.7 Заключение о превышающей эффективности	133
15.8 Анализ переносимости.....	133
15.9 Обсуждение результатов исследования	136
15.10 Выводы и рекомендации	143
16. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	144
Приложение А. Схема рандомизации	146
Приложение Б Шкала оценки степени токсичности химиотерапии СТС NCIC	148
Приложение В Анкета для оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака EORTC QLQ-C30 (version 3.0) ...	152
ПРИЛОЖЕНИЕ Г Дополнительные результаты статистического анализа	154

1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Название исследования	Открытое исследование по изучению эффективности препарата Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм», который применяли у больных глиобластомой на фоне химиотерапии по сравнению с группой больных, получавших только химиотерапию
Спонсор исследования	ООО НПФ «Аксомед ЛТД» 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда 6, корпус 4. тел. (044) 537-78-41
Код исследования и номер версии протокола	Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14 Версия протокола № 1 от 14.03.2015
Фаза разработки	II
Исследуемый препарат	Доновит-ВС, таблетки, производства ООО «Астрафарм» Состав: экстракт корнеклубня аконита (борца) – 1 таблетка содержит 10 мкг алкалоида аконитина, вспомогательные вещества – лактоза, стеарат кальция. Фармакотерапия – группа противоопухолевые средства. Физико-химические свойства: Таблетки светло-коричневого цвета, плоскоцилиндрической формы со скошенными краями или двояковыпуклые. Упаковка: по 30 таблеток в блистере, по 3 блистера в коробке. Производитель: ООО "Астрафарм". Серия: б/н Годность: 02.2021
Место проведения исследования	ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины». Отдел адьювантных методов лечения при опухолях ЦНС.

	04050 г. Киев, ул. П. Майбороды, 32 тел. (044) 483-92-19 (044) 483-95-73
Дата начала клинического исследования:	01.07.2016 г. (дата информированного согласия, полученного у первого пациента)
Дата завершения клинического исследования:	27.02.2020 г. (дата последнего визита последнего пациента)
Дата заключительного отчета:	08.12.2020 г.

2. КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОТЧЕТА

Название исследования: Открытое исследование по изучению эффективности и препарата Доновит-ВС, таблетки, производства ООО «Астрафарм», который применяли у больных глиобластомой на фоне химиотерапии по сравнению с группой больных, получавших только химиотерапию

Код исследования: AF-DN-1/f.2/10.14

Версия протокола: №1 от 14.03.2015

Исследуемая популяция: Пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом: глиобластома, IV степень анаплазии; пациенты после хирургической резекции или биопсии опухоли и курса лучевой терапии.

Дизайн: открытое, сравнительное, рандомизированное, параллельное.

Цели и задачи исследования:

Целью данного исследования была оценка эффективности препарата Доновит-ВС, таблетки, производства ООО «Астрафарм», который применяли у больных глиобластомой на фоне химиотерапии по сравнению с группой больных, получавших только химиотерапию

Задачами исследования были: изучение влияния исследуемого препарата, применяемого у больных глиобластомой на фоне химиотерапии, на однолетнюю общую выживаемость и выживаемость без признаков прогрессирования, на степень токсичности химиотерапии (по шкале СТС – NCIC) и на качество жизни пациента (по шкале EORTC – QLQ – С 30). А также сравнение результатов лечения, полученных в основной и контрольной группах, с целью установления превышающей эффективности лечения в группе пациентов, получавших химиотерапию + Доновит-ВС по сравнению с группой пациентов, получавших только химиотерапию.

Число пациентов.

В исследовании было рандомизировано 60 пациентов, 30 пациентов – в группу с назначением препарата Доновит-ВС (основная группа) и 30 пациентов – в группу без назначения препарата Доновит-ВС (Контрольная группа).

Популяция для анализа эффективности составила 28 пациентов основной и 29 пациентов контрольной группы. В анализ эффективности не были включены

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

пациенты: № 27 (развитие ПЯ с летальным исходом через 2 месяца после визита 1 – тромбоэмболия легочной артерии), № 42 (ложное включение в исследование – не подтвердился диагноз «глиобластома») и № 60 (развитие ПР на 3-й день после приема препарата, который исследовался и нуждался в его отмене).

Популяция для анализа безопасности и переносимости составила 59 пациентов: 30 пациентов основной группы и 29 пациентов контрольной.

Рандомизация.

Был применен способ простой рандомизации. Соотношение пациентов в группах: 1:1. Метод рандомизации: способ запечатанного конверта.

Доза, способ введения, длительность лечения.

Пациенты основной и контрольной групп получали ХТ в соответствии с международными стандартами лечения глиобластомы по одной из следующих схем:

1. Темозоломид в виде 6 циклов адьювантной терапии в дозе 150-200 мг/м² 1 раз в сутки в течение 5 дней 28-дневного цикла (5 дней – прием темозоломида 23 дня – без приема препарата).
2. Ломустин 130 мг/м² per os однократно каждые 4-6 недель. Курс – 12 месяцев.
3. Схема PCV: прокарбазин + ломустин + винкристин каждые 4-6 недель: 1-ый день - ломустин 130 мг/м² per os, 8-й, 28-й день – винкристин 1,0 мг/м² внутривенно. С 8 по 22 день включительно прокарбазин по 50 мг 2 раза в день per os.

Кроме этого, пациенты основной группы получали, исследуемый препарат Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм» по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 12 месяцев. Препарат назначали сразу после окончания курса лучевой терапии одновременно с назначением ХТ.

Разрешено сопутствующее лечение. Всем пациентам основной и контрольной группы назначалась стандартная симптоматическая терапия, включавшая:

- антиэметики;
- кардиопротекторы;
- гепатопротекторы;
- седативные препараты;
- поддерживающую гормональную и противоотечную терапию.

Пациенты также принимали препараты для лечения сопутствующих заболеваний (кроме препаратов, входящих в список запретных).

Запретное сопутствующее лечение.

В процессе исследования пациентам не разрешалось назначение следующих групп лекарственных средств:

- средств, оказывающих иммуномодулирующее действие;
- иммуносупрессоров;
- биостимуляторов, биоингибиторов, адаптогенов.

Продолжительность участия пациента в исследовании и график визитов.

Продолжительность участия в исследовании для каждого пациента составляла 12 месяцев + 3-7 дней, из них: 3-7 дней скрининг, 12 месяцев – лечение и наблюдение. Участие в исследовании было меньше, в случае смерти пациента. В рамках исследования было запланировано 6 визитов: до начала лечения (скрининговый визит), затем через каждые 3 месяца от начала лечения исследованным Доновит-ВС, независимо от того, в какую группу был распределен пациент, основную или контрольную (без препарата) .

Визит 1 – скрининг;

Визит 2 – рандомизация, назначение лечения;

Визит 3 – 90-й день исследования;

Визит 4 – 180-й день исследования;

Визит 5 – 270-й день исследования;

Визит 6 – 360-й день исследования;

Предусмотренные графиком дни визитов могли быть смещены по объективным причинам на ± 7 дней. Длительность исследования составляла 3 года 7 месяцев (43 месяца).

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет.
2. Диагноз: глиобластома, IV степень анаплазии.
3. Пациенты после хирургической резекции или биопсии опухоли и курса лучевой терапии (общая доза облучения 60 Грей).
4. Гистологическое или цитологическое подтверждение диагноза: глиобластома.
5. Прогнозируемая продолжительность жизни не менее 12 недель (3 месяца).
6. Функциональное состояние пациента по шкале ECOG – 0-2 балла.

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

7. Для женщин репродуктивного возраста – отрицательный результат теста на наличие беременности, а также использование надежных средств контрацепции в период исследования.
8. Информированное письменное согласие пациента к участию в исследовании.

Критерии не включения:

1. Известна гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата.
2. Беременность, лактация.
3. Число лейкоцитов $< 2,0 \times 10^9$ кл/л.
4. Количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9$ кл/л.
5. Количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ кл/л.
6. Уровень гемоглобина < 100 г/л.
7. Креатинин превышает верхний предел нормы больше, чем в 1,25 раза.
8. Трансаминазы (АСТ, АЛТ) превышают верхний предел нормы более чем в 2,5 раза; общий билирубин превышает верхний предел нормы больше, чем в 1,5 раза.
9. Любое нестабильное терапевтическое или психиатрическое состояние, которое, по мнению исследователя, может нарушить способность пациента завершить исследование или препятствовать участию в исследовании.
10. Необходимость приема нерекомендуемых препаратов.
11. Участие в любом другом клиническом исследовании.

Критерии досрочного выбытия из исследования:

1. отзыв информированного согласия (нежелание пациента продолжать участие в исследовании);
2. Возникновение у пациента в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных ПЯ/ПР, требующих отмены исследуемого препарата.
3. Необходимость назначения пациенту препаратов, не разрешенных к применению в рамках данного исследования (р. 11.4).
4. Несоблюдение пациентом режима лечения.
5. Несоблюдение пациентом процедур, предусмотренных протоколом.

Оценка эффективности.

Главная переменная

- общая выживаемость пациентов в течение 12 месяцев после начала лечения.

Второстепенные переменные:

- выживаемость без прогрессирования в течение 12 месяцев после начала лечения;

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

- медиана выживаемости;
- степень токсичности химиотерапии по шкале CTC-NCIC;
- качество жизни пациента по шкале EORTC – QLQ – C30.

Оценка переносимости.

Оценка переносимости проводилась по следующим переменным:

- частота случаев и характер ПЯ/ПР, их связь с исследуемым препаратом;
- динамика жизненно важных показателей (АД, ЧСС, t тела);
- динамика данных ЭКГ;
- динамика лабораторных показателей (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови).

Общее описание исследования.

После предварительной клинической оценки соответствующим кандидатам предоставлялась устная и письменная информация об исследуемом препарате и условиях исследования. Всем потенциальным пациентам было предоставлено время для обсуждения своего участия в исследовании и возможность задать вопросы исследователю. До начала любых процедур скрининга у потенциальных пациентов было получено письменное Информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты, подписавшие Информированное согласие, проходили скрининговые процедуры (визит 1) (скрининг длился до 7 дней). При соответствии критериям включения/не включения пациент был рандомизирован в одну из двух групп лечения: основную или контрольную. Группа терапии была выбрана случайным образом с помощью генератора случайных чисел, исходя из соотношения исследуемых групп 1:1. Для рандомизации был использован метод "запечатанного конверта". Пациентам основной и контрольной группы назначали ХТ в соответствии с международными стандартами лечения глиобластомы по одной из следующих схем:

1. Темозоломид в виде 6 циклов адьювантной терапии в дозе 150-200 мг/м² 1 раз в сутки в течение 5 дней 28-дневного цикла (5 дней – прием темозоломида 23 дня – без приема препарата).
2. Ломустин 130 мг/м² per os однократно каждые 4-6 недель. Курс – 12 месяцев.
3. Схема PCV: прокарбазин + ломустин + винкристин каждые 4-6 недель: 1-ый день - ломустин 130 мг/м² per os, 8-й, 28-й день – винкристин 1,0 мг/м²

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

внутривенно. С 8 по 22 день включительно прокарбазин по 50 мг 2 раза в день per os.

Кроме этого, пациенты основной группы получали исследуемый препарат, Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм» по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 12 месяцев. Препарат назначали сразу после окончания курса лучевой терапии одновременно с назначением ХТ.

В ходе исследования проводились запланированные врачебные осмотры в следующих точках: до начала лечения (скрининг), на 90-й, 180-й, 270-й и 360-й день после начала лечения. На каждом визите пациентам проводили физическое обследование, регистрировали субъективные жалобы, проводили общий развернутый анализ крови, биохимический анализ крови, анализ мочи, МРТ или КТ головного мозга, ЭКГ, проводили оценку токсичности химиотерапии согласно критериям ВОЗ по шкале СТС NCIC, определяли функциональное состояние по шкале ECOG. Кроме этого, больные заполняли анкету качества жизни EORTC – QLQ – С 30.

Результаты всех обследований регистрировались в первичной медицинской документации и ИРФ.

Статистические методы.

При анализе данных исследования применялись методы описательной статистики (для количественных переменных вычисляли показатели – n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум, а для категориальных – частота и доля в %), графические методы, методы интервальной оценки (построение доверительных интервалов) для средних арифметических или медиан (в зависимости от согласования данных с нормальным законом распределения), методы ковариационного анализа (ANCOVA) с последующим применением анализа контрастов. Критерий Манна – Уитни или критерий Стьюдента для независимых выборок (в зависимости от нормальности распределения данных) применялся для оценки значимости различий двух групп, критерий знаковых рангов Уилкоксона или критерий Стьюдента для связанных выборок применялся для сравнения значений показателей до и после лечения. Кривые выживаемости строились с помощью метода Каплана-Мейера, а сравнивались с использованием логрангового критерия. При выполнении сравнений уровень значимости был взят равным 0,05. Для анализа согласованности распределения данных по нормальному

закону распределения применялся критерий Шапиро – Уилка при уровне значимости 0,01.

Программное обеспечение.

Анализ данных производился с помощью встроенных средств статистического анализа электронных таблиц Microsoft Excel и пакета приложений SPSS 23.0.

Обсуждение результатов исследования.

Это открытое, одноцентровое, рандомизированное, сравнительное, параллельное исследование было проведено с 01.07.2016 г. по 27.02.2020 г. в отделе адъювантных методов лечения при опухолях ЦНС ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины». Протокол и материалы клинического исследования были одобрены ЦОИВ (МОЗ Украины) и Комиссией по вопросам этики Института нейрохирургии, в котором проводилось исследование. Исследование проводилось согласно Хельсинкской декларации, международным принципам проведения клинических исследований (ICH GCP), действующему законодательству Украины, а также утвержденному Протоколом исследования. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании для проведения любых скрининговых процедур.

Целью данного исследования была оценка эффективности и переносимости препарата Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм», который применяли у больных с глиобластомой на фоне химиотерапии по сравнению с группой больных, получавших только химиотерапию.

В качестве главной переменной эффективности являлась общая выживаемость пациентов в течение 12 месяцев от начала лечения.

В качестве второстепенных переменных были: однолетняя выживаемость без прогрессирования, медиана выживаемости, степень проявлений токсичности химиотерапии по шкале CTC NCIC, качество жизни по шкале Европейской организации по исследованию и лечению рака – EORTC-QLQ-C30.

Общий план исследования включал скрининг – 3-7 дней, лечение и наблюдение – 360 дней.

В исследование включались пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет с гистологически подтвержденным диагнозом: глиобластома, IV степень анаплазии. В исследование включались пациенты после хирургической резекции или биопсии опухоли и курса лучевой терапии (общая доза облучения 60 Грей). Все, включенные в исследование пациенты, имели функциональный статус по шкале ECOG от 0 до 2 баллов и ожидаемую продолжительность

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

жизни не менее 12 недель. Дополнительные критерии включали: достаточный резерв костного мозга (содержание лейкоцитов $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина ≥ 100 г/л), а также достаточную функцию печени и почек (креатинин не превышает верхнюю в 1,25 раза, АСТ, АЛТ не превышают верхний предел нормы более чем в 2,5 раза, общий билирубин не превышает верхний предел нормы более чем в 1,5 раза). Больных не включали в исследование в случае какого-либо нестабильного терапевтического или психиатрического состояния, которое, по мнению исследователя, могло нарушить способность пациента завершить исследование или препятствовать участию в нем. Не могли участвовать в исследовании беременные или кормящие грудью женщины.

В исследовании было рандомизировано 60 пациентов, из них: 30 пациентов – в группу с назначением препарата Доновит-ВС (основная группа) и 30 пациентов – в группу без назначения препарата Доновит-ВС (контрольная группа).

Исследуемые группы были сравнимы по полу и возрасту, клинической симптоматике, данным лабораторных исследований, а также по всем параметрам, которые имели значение для оценки эффективности и безопасности.

Пациентам основной и контрольной групп назначали ХТ в соответствии с международными стандартами лечения глиобластомы по одной из следующих схем:

1. Темозоломид в виде 6 циклов адъювантной терапии в дозе 150-200 мг/м² 1 раз в сутки в течение 5 дней 28-дневного цикла (5 дней – прием темозоломида 23 дня – без приема препарата).
2. Ломустин 130 мг/м² per os однократно каждые 4-6 недель. Курс – 12 месяцев.
3. Схема PCV: прокарбазин + ломустин + винкрестин каждые 4-6 недель: 1-ый день - ломустин 130 мг/м² внутрь, 8-й, 28-й день – винкрестин 1,0 мг/м² внутривенно. С 8 по 22 день включительно прокарбазин по 50 мг 2 раза в день per os.

Кроме того, пациенты основной группы получали исследуемый препарат Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм» по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 12 месяцев. Препарат назначали сразу после окончания курса лучевой терапии одновременно с назначением ХТ.

В анализ эффективности было включено 57 пациентов, из них 28 пациентов основной группы и 29 пациентов контрольной. В анализ эффективности не были включены пациенты № 27 (развитие ПЯ с летальным исходом через 2 месяца после визита 1 – тромбоэмболия легочной артерии), № 42 (ложное включение в исследование – не подтвердился диагноз

«глиобластома») и № 60 (развитие ПР на 3-й день после приема исследуемого препарата, которая нуждалась в его отмене).

В анализ безопасности и переносимости было включено 59 пациентов, из них 29 пациентов основной группы, получавших на фоне противоопухолевой химиотерапии препарат Доновит-ВС и 30 пациентов контрольной группы, получавших только химиотерапию.

Итоговые результаты анализа эффективности

Результаты исследования продемонстрировали, что у пациентов, получавших препарат Доновит-ВС в комбинации с химиотерапией, достигнуто достоверное увеличение показателей общей однолетней выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Анализ токсического профиля ХТ, в целом, не выявил значимых отличий между группами. Также, не было выявлено статистически достоверной разницы между группами при анализе качества жизни по шкале QL2 опросника EORTC QLQ-C30B и анализе состояния пациентов по шкале ECOG в процессе исследования.

Оценка эффективности по главной переменной.

1. Среднее арифметическое времени однолетней (365-дневной) общей выживаемости (оценка была ограничена наибольшим цензурированным временем выживания) составляло 347,5 суток в основной группе и 309,45 суток в контрольной группе, что свидетельствует в пользу превышающей эффективности лечения в основной группе.

По результатам сравнения кривых общей однолетней (365-дневной) выживаемости в группах с помощью логрангового критерия, однолетняя выживаемость в основной группе была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,030$), что позволяет заключить превышающую эффективность терапии с применением препарата Доновит-ВС по сравнению с терапией без применения этого препарата.

Оценка эффективности по второстепенным переменным:

1. Среднее арифметическое времени однолетней безрецидивной выживаемости (оценка была ограничена наибольшим цензурированным временем безрецидивного выживания, при условии 12-месячного наблюдения) составляло 11,5 мес. в основной группе и 9,2 месяца в контрольной группе, что свидетельствует в пользу превышающей эффективности лечения в основной группе.

2. Медиана однолетней безрецидивной выживаемости в основной группе отсутствовала, так как рецидив в течение исследования развился менее чем у 50% пациентов основной группы, а в контрольной группе медиана безрецидивной выживаемости составляла 9 месяцев.

3. По результатам сравнения кривых однолетней безрецидивной выживаемости в группах с помощью логрангового критерия, однолетняя безрецидивная выживаемость в основной группе была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), что позволяет сделать вывод о превышающей эффективности терапии при применении препарата Доновит-ВС по сравнению с терапией без применения препарата.

4. Общая однолетняя (365 суток) выживаемость пациентов в основной группе составила 78,6%, а в контрольной группе – 51,7%. Формально, различия между группами статистически незначимы ($p = 0,052$). Однако то, что разница выживших пациентов [основная – контрольная] составляет 26,8%, свидетельствует в пользу превышающей эффективности терапии с применением препарата Доновит-ВС по сравнению с терапией без применения препарата.

5. Безрецидивная однолетняя выживаемость пациентов в основной группе составила 75,0%, а в контрольной группе – 34,5%. Разница частиц [основная – контрольная] составляла 40,5 %. Различия между группами статистически значимы ($p = 0,003$), что позволяет заключить о превышающей эффективности терапии с применением препарата Доновит-ВС по сравнению с терапией без применения этого препарата.

6. На основании статистического анализа данных токсичности ХТ и безопасности проведенного лечения в группах были получены следующие данные:

1) Анализ показателей гемодинамики показал отсутствие существенных изменений в процессе исследования в большинстве случаев в обеих группах. Были отмечены незначительные колебания АД, ЧСС и температуры тела на разных этапах наблюдения, однако они не являлись клинически значимыми. Это свидетельствует об отсутствии негативного влияния проводимой терапии на показатели гемодинамики и температуру тела.

2) У пациентов обеих групп в процессе исследования отмечалось понижение уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Данные изменения соответствовали профилю токсичности химиотерапевтических препаратов, которые

применялись и свидетельствовали о негативном воздействии ХТ на кроветворную систему.

3) Различия между группами по наличию лейкоцитопении и тромбоцитопении были статистически незначимыми на всех визитах, хотя наблюдалась некоторая тенденция на визите 6 к меньшей доле пациентов с лейкоцитопенией в основной группе 7 (35,0 %) по сравнению с контрольной 5 (55,6%). Однако при интерпретации этих результатов следует учитывать то, что на момент окончания исследования в анализ было включено 20 пациентов основной группы, и только 9 пациентов контрольной.

4) Различия между группами по гематологическим показателям были статистически незначимы на всех визитах, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния исследуемого препарата на кроветворную систему.

5) У пациентов обеих групп отмечалось повышение уровней АЛТ, АСТ и билирубина общего на определенных визитах, что явилось результатом влияния ХТ на гепатобилиарную систему.

6) Статистически значимых различий между группами по лабораторным показателям биохимического анализа крови обнаружено не было ни на одном из визитов. Те отличия, которые наблюдались, были, как правило, связаны с исходным состоянием больных и полученными перед визитами курсами ХТ.

7) Статистически значимых различий между группами по соответствию анализируемых лабораторных показателей биохимического анализа крови норме и отклонениям от нее обнаружено не было ни для одного из показателей ни на одном из визитов.

8) Вышеуказанное свидетельствует об отсутствии негативного влияния исследуемого препарата на показатели биохимического анализа крови.

9) По результатам анализа лабораторных показателей общего анализа мочи не было выявлено статистически значимых различий между группами ни для одного из показателей ни на одном из визитов, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния исследуемого препарата на показатели общего анализа мочи.

10) Различия между группами по патологии сердечно-сосудистой системы, по данным ЭКГ, были статистически незначимыми на каждом из соответствующих визитов (В1, В4, В5 и В6), что свидетельствует об отсутствии негативного влияния исследуемого препарата на показатели ЭКГ.

11) В процессе лечения, по данным ЭКГ, неспецифические патологические изменения были обнаружены у 6 пациентов (21,4%) основной группы и у 4 (13,8%) пациентов контрольной, а различия между группами были статистически незначимыми ($p = 0,504$). . Нарушение сердечного ритма 1-2

степени токсичности наблюдалось у 2 (7,7%) пациентов основной группы и у 4 (16,7%) пациентов контрольной группы. Различия между группами также были статистически незначимыми ($p=0,670$).

12) Не было выявлено также статистически значимых различий между группами по другим параметрам негематологической токсичности, таким как гастроинтестинальная токсичность (запор, тошнота/рвота, диарея), ее проявления отмечены у 20 (71,4%) пациентов основной группы и у 16 (55,2%) пациентов контрольной.

13) Подытоживая вышеупомянутое, можно утверждать, что общий профиль токсичности для группы пациентов, получавших на фоне ХТ, исследуемый препарат Доновит-ВС, статистически значимо не отличался от группы, получавшей только ХТ.

7. Динамика оценок качества жизни по шкале QL2 опросника EORTC QLQ-C30 в процессе лечения была незначительной в обеих группах. Некоторое увеличение средних значений в контрольной группе на последнем визите было связано с тем, что в контрольной группе пациенты с плохими оценками качества жизни выбыли, в то время как в основной группе часть пациентов с плохими оценками качества жизни еще присутствовала на последнем визите (в анализ было включено 20 пациентов основной группы и только 9 пациентов контрольной).

8. В результате статистического анализа оценок состояния пациентов по шкале ECOG не было выявлено статистически значимых различий между группами ни на одном из визитов.

Результаты анализа переносимости.

В ходе исследования было зарегистрировано 42 ПР/ПЯ у 17 (56,7%) пациентов основной группы (с применением Доновита-ВС) и 35 ПР/ПЯ у 10 (34,5%) пациентов контрольной группы (без применения Доновита-ВС).

Из них в основной группе было зарегистрировано 10 серьезных ПЯ/ПР у 8 (26,7%) пациентов и в контрольной группе – 14 серьезных ПР/ПЯ у 3 (10,3%) пациентов.

В данном исследовании наиболее часто встречались следующие ПЯ/ПР: лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровня трансаминаз; со стороны желудочно-кишечного тракта, такие явления, как запор и тошнота/рвота.

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Практически все ПЯ/ПР, зарегистрированные в процессе исследования, имели непосредственную связь с течением основного заболевания и соответствовали профилю токсичности применяемых химиотерапевтических препаратов.

В процессе исследования, в группе пациентов, принимавших изучаемый препарат, не было зафиксировано аллергических и анафилактических реакций. На основании проведенного статистического анализа, можно сделать вывод, что отсутствие негативного влияния препарата, который исследовался на показатели гемодинамики и температуру тела, лабораторные показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи и на показатели ЭКГ.

Только в одном случае (пациент № 60, мужчина, 51 г., основная группа) наблюдалось повышение температуры тела, вероятно связанное, с применением исследуемого препарата. Пациенту был отменен исследованный препарат и был выведен из исследования.

На основании вышеупомянутого можно считать, что переносимость исследуемого препарата, Доновит-ВС, была хорошей у 96,3% пациентов.

Выводы и рекомендации.

1. Препарат Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм», назначенный по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 12 месяцев на фоне ХТ, является эффективным средством в лечении пациентов с глиобластомой.

2. На основании анализа данных клинического исследования была доказана превышающая эффективность лечения глиобластомы в группе пациентов, получавших на фоне противоопухолевой ХТ исследуемый препарат Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм», по сравнению с группой пациентов, получавших только ХТ. Это проявлялось в отношении общей однолетней выживаемости пациентов и однолетней безрецидивной выживаемости. Так, среднее арифметическое общей однолетней выживаемости составляло 347,5 суток в основной группе и 309,45 в контрольной группе, различия между группами статистически значимы ($p=0,030$). Среднее арифметическое однолетнее безрецидивное выживаемость составляло 11,5 мес. в основной группе и 9,2 месяца в контрольной группе, различия между группами статистически значимы ($p<0,001$).

Общая однолетняя выживаемость пациентов в основной группе составила 78,6%, а в контрольной группе – 51,7%. Разница процентов выживших составляет 26,8%. Безрецидивная однолетняя выживаемость пациентов в

основной группе составила 75,0%, а в контрольной группе - 34,5%. Различие составляет 40,5 %, различия между группами статистически значимы ($p = 0,003$). Вышеупомянутое позволяет сделать вывод о превышающей эффективности терапии с применением препарата Доновит-ВС по сравнению с терапией без применения этого препарата у пациентов с глиобластомой.

3. Общий профиль токсичности для группы пациентов, получавших на фоне ХТ препарат Доновит-ВС, статистически значимо не отличался от группы, получавшей только химиотерапию.

4. Не было выявлено статистически значимых отличий оценок качества жизни по шкале QL2 опросника EORTC QLQ-C30 и оценок состояния пациентов по шкале ECOG между группами ни на одном из визитов.

5. Полученные в процессе исследования данные свидетельствуют о безопасности и хорошей переносимости исследуемого препарата Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм», назначаемого по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 12 месяцев на фоне противоопухолевой ХТ у пациентов с глиобластомой.

6. На основании вышеизложенного препарат Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм», может быть рекомендован для медицинского применения у больных глиобластомами в качестве препарата сопровождения при проведении курса ХТ. Рекомендуемая схема лечения: по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 12 месяцев.

Отчет содержит:

страниц – 183; таблиц – 92; рисунков – 15; литературных источников – 17

3. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЛТ - Аланинаминотрансфераза

АСТ - Аспартатаминотрансфераза

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВГ – верхняя граница

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГЭЦ Минздрава - Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины

ДА – дисперсионный анализ

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ОВ – общая выживаемость

ИМТ – индекс массы тела

ИРФ – индивидуальная регистрационная форма

КТ – компьютерная томография

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

МЕ – международные единицы

МПИ – место проведения исследования

МПД - максимальная переносимая доза

НГ – нижняя граница

ОБП – органы брюшной полости

ОГК – органы грудной клетки

ПР – побочная реакция

ПЯ – побочное явление

РН – рандомизационный номер

САД – систолическое артериальное давление

СНР – стандартное нормальное распределение

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТ – химиотерапия

ЭКГ – электрокардиограмма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЦНС – центральная нервная система

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

ЦОИВ – Центральный орган исполнительной власти

t° – температура тела

GCP - Good Clinical Practice - Качественная клиническая практика

ICH - International Conference on Harmonization - Международная конференция по гармонизации

EORTC - QLQ - C 30 - анкета по оценке качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака

CTC NCIC - Common Toxicity Criteria National Cancer Institute – шкала оценки токсичности Национального института рака.

4. ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Нормативно-правовая база проведения клинического исследования

Это исследование было проведено с соблюдением следующих нормативных документов:

1. Закон Украины «О лекарственных средствах», 1996 г. в редакции от 31 мая 2016 №1396-VIII «О внесении изменений в Закон Украины «О лекарственных средствах».
2. Хельсинкская декларация в последней редакции, принятой на 64-й Генеральной Ассамблее Всемирной Медицинской Ассоциации, Форталезе, Бразилия, октябрь 2013 г.
3. Приказ Минздрава Украины №95 от 16.02.2009 г., с изменениями (Приказ Минздрава №1169 от 26.09.17г.)
4. Приказ Минздрава Украины №690 от 23.09.2009 «Об утверждении Порядка проведения КИ и экспертизы материалов КИ и Типового Положения о комиссиях по вопросам этики» (с внесенными изменениями в соответствии с приказами Минздрава Украины №523 от 12.07.2012г., №304 от 06.05.2014г., №966 от 18.12.2014г., №639 от 01.10.2015г.)

4.2 Получение одобрения Комиссией по этике

Протокол клинического исследования, документ Информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании, Брошюра исследователя и другие необходимые документы были предоставлены в Комиссию по этике ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины».

Исследование было начато только после получения решения ЦОИ о проведении клинического исследования и получения протокола Комиссии по этике по одобрению материалов данного клинического исследования.

4.3. Получение письменного информированного согласия

Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено у каждого потенциального участника исследования до начала проведения любых скрининговых процедур.

Пациенты, потенциальные участники исследования, были устно проинформированы исследователем о характере клинического исследования, исследуемом препарате, а также о возможных рисках, связанных с применением препарата. В беседе исследователя с пациентом были обсуждены

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

следующие вопросы: цель и длительность исследования, объем и характер проводимых обследований, схема лечения, сопутствующая терапия и ограничения в приеме лекарства, возможность возникновения побочных реакций, возможность оказания медицинской помощи во время исследования, условия страхования. Пациентам были разъяснены их права и обязанности, связанные с участием в исследовании. Информация по данному клиническому исследованию предоставлялась исследователем в доступной для пациента форме.

Каждому пациенту предоставлялась также письменная информация об исследуемом препарате и условиях исследования, содержащихся в Информации для пациента. Устная и письменная информация предоставлялась пациенту по его желанию – на русском или украинском языке.

Пациентов информировали, что они в любой момент могли отказаться от участия в исследовании, без ущерба для дальнейшего лечения.

Пациенты также ознакомились с условиями конфиденциальности и использования их персональных данных, в том числе, о необходимости доступа к ним со стороны уполномоченных лиц (в случае аудита, инспекции и т.п.).

Каждому пациенту было предоставлено достаточное количество времени для того, чтобы обдумать возможность своего участия в исследовании и задать интересующие его вопросы исследователю. Исследователь не оказывал давления на пациента с целью повлиять на его решение.

Если пациент принимал решение об участии в исследовании, он собственноручно, в 2-х экземплярах, заполнял и подписывал Форму информированного согласия, один экземпляр которой выдавался пациенту на руки с информацией об участии в клиническом исследовании, а также с информацией о договоре обязательного страхования его жизни и здоровья как участника клинического исследования. 2-й экземпляр данной формы оставался в исследовательском центре для последующего хранения в течение 15 лет.

Факт обсуждения информированного согласия был зафиксирован в первичной медицинской документации и в ИРФ с указанием даты подписания.

4.4 Страхование

Субъекты данного клинического исследования были застрахованы Спонсором исследования ООО «Астрафарм» в соответствии с действующим законодательством Украины. Страховой защите подлежали все пациенты, подписавшие Форму информированного согласия.

4.5 Конфиденциальность и защита персональных данных

Вся документация исследования велась с соблюдением условий серьезной конфиденциальности. Исследователь и Спонсор обеспечили защиту персональных данных пациентов, участвовавших в исследовании в соответствии с Законом Украины "О защите персональных данных". Необходимые персональные данные участников были использованы исключительно для достижения целей исследования.

5. ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАТИВНАЯ СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ

<p>Название исследования: Открытое исследование по изучению эффективности и переносимости препарата Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм», который применяли у больных глиобластомой на фоне химиотерапии по сравнению с группой больных, получавших только химиотерапию.</p> <p>Код исследования: AF-DN-1/f.2/10.14</p> <p>Версия протокола №1 от 14.03.2015</p>	
<p>Спонсор исследования ООО НПФ «Аксомед ЛТД» 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда 6, корпус 4. тел. (044) 537-78-41</p>	
<p>Директор ООО НПФ «Аксомед ЛТД»</p>	<p>Канд. тех. наук, доцент, Аксенов Г.Н.</p>
<p>Научный консультант</p>	<p>д-р мед. наук, Заслуженный врач Украины, Собецкий В.В.</p>
<p>Место проведения исследования ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П.Ромоданова НАМН Украины». Отдел адъювантных методов лечения при опухолях ЦНС. 04050 г. Киев, ул. П. Майбороды, 32 тел. (044) 483-92-19 (044) 483-95-73</p>	
<p>Ответственный исследователь</p>	<p>Главацкий Александр Яковлевич заведующий отделом адъювантных методов лечения при опухолях ЦНС, д-р мед. наук, профессор.</p>
<p>Соисследователь</p>	<p>Хмельницкий Геннадий Владиславович – врач-нейрохирург отдела адъювантных методов лечения при опухолях ЦНС, канд. мед. наук</p>
<p>Соисследователь</p>	<p>Шуба Ирина Николаевна – старший научный сотрудник отдела нейробиохимии</p>

6. ВВЕДЕНИЕ

6.1. Описание исследуемого препарата

Исследовавшийся препарат Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм», является оригинальной разработкой научно-производственной фирмы «Аксомед ЛТД», предложенной к клиническому изучению с целью решения вопроса о возможности регистрации препарата в Украине в качестве лекарственного средства.

Препарат Доновит-ВС относится к противоопухолевым средствам. В состав препарата входит экстракт корнеклубня аконита (борца) – 1 таблетка содержит 10 мкг алкалоидов аконитина, вспомогательные вещества – лактоза, стеарат кальция.

Фармакологическое действие.

По данным доклинических исследований, Доновит-ВС проявляет противоопухолевую активность в отношении солидных опухолей с ангиогенеззависимым ростом. Препарат также значительно угнетает как процесс метастазирования, уменьшая количество метастазов, так и их объем. Противоопухолевый и антиметастатический эффект носит дозозависимый характер и обусловлен реализацией двух механизмов: антивазкулярного (при суммарных дозах порядка МПД/2) и антиангиогенного (при суммарных дозах меньше МПД/20). Антиангиогенный механизм действия обуславливает противоопухолевое и антиметастатическое действие только к злокачественным новообразованиям с ангиогенеззависимым ростом.

Предполагаемые показания к применению.

Препарат предполагается использовать при лечении онкологических заболеваний как терапию «сопровождения» основного лечения: для лечения токсических последствий химиотерапии и лучевых реакций; в качестве поддерживающей (симптоматической) терапии поздних осложнений опухолевых процессов. Препарат предполагается использовать при:

- опухолях головного мозга (астроцитомы, глиобластомы, медуллобластомы, метастазы меланом в мозг);
- опухолях молочной железы; -
- колоректальном раке.

Возможны противопоказания.

Гиперчувствительность к компонентам препарата.

Особые оговорки.

Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек и/или печени следует снизить суточную дозу в два раза. Препарат включает в состав лактозу,

поэтому не следует назначать пациентам с редкими наследственными формами непереносимость галактозы и дефицитом лактазы.

Способ применения и дозы.

Возможные схемы назначения исследуемого препарата будут уточняться в процессе проведения клинических исследований.

Побочные реакции.

Возможно появление реакции гиперчувствительности в виде высыпаний, крапивницы, ощущения тяжести в эпигастральной области. Характер побочных реакций будет уточняться при проведении клинических исследований.

Передозировка.

Применение очень высоких доз препарата приводит к появлению тошноты, одышки, головных болей, гиперемии лица. Одним из первых признаков передозировки является онемение кончика языка и губ, иногда ощущение онемения кожи головы.

Особенности применения.

Не следует применять препарат на ночь, поскольку у некоторых больных он может вызвать бессонницу.

Использование при беременности и кормлении грудью.

Данные отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Данные отсутствуют.

6.2 Доклинические исследования препарата Доновит-ВС

Доклинические исследования препарата "Доновит-ВС" (тест-агент ВС-1), проведенные Институтом экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины. Исследования были проведены на трех видах животных: мышах, крысах и свиньях породы «Вьетнамские вислобрюхие». В результате проведенных исследований были подготовлены следующие отчеты:

1. "Исследование специфической противоопухолевой активности агента ВС-1 (название препарата Доновит-ВС на этапе доклиники) по отношению к карциноме легких Льюис с низким метастатическим потенциалом (LLC/R9)".
2. "Сравнительное исследование специфической противоопухолевой активности агента ВС-1 по отношению к вариантам карциномы Льюис LLC и LLC/R9 с разной зависимостью от ангиогенеза".
3. "Исследование специфической фармакологической активности препарата ВС-1 по отношению к меланоме B16".

4. "Исследование специфической противоопухолевой активности агента ВС-1 по отношению к вариантам карциномы Герена крыс с высокими и низкими темпами опухолевого роста".
5. "Исследование противоопухолевой и антиметастатической активности ВС-1 по отношению к опухолевым моделям: карцинома легких Льюис LLC/R9, саркома (S 180) и лимфоидная лейкемия L1210".
6. "Исследование специфической противоопухолевой активности агента ВС-1 по отношению к глиоме головного мозга крыс".
7. "Влияние ВС-1 на продолжительность жизни мышей с карциномой Льюис".
8. "Сравнительное исследование противоопухолевой активности ВС-1 по отношению к асцитной и солидной форме саркомы Эрлиха".
9. "Определение максимально толерантной дозы (МПД) и анализ острой токсичности агента ВС-1 на мышах и крысах".
10. "Исследование кумулятивных свойств и хронической токсичности агента ВС-1 на мышах".
11. "Изучение иммунотоксичности ВС-1 на мышах".
12. "Исследование кумулятивных свойств и хронической токсичности агента ВС-1 на свиньях породы «вьетнамские вислобрюхи»"

Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

А) ВС-1 оказывает выраженное противоопухолевое действие в отношении злокачественных новообразований с ангиогенеззависимым ростом и малоэффективно в отношении опухолей с невыраженной васкулярной сетью. Это указывает на антиангиогенный механизм противоопухолевого действия данного агента.

В) ВС-1 оказывает противоопухолевое действие на злокачественные новообразования головного мозга (на примере глиомы крыс), что выражается в увеличении продолжительности жизни более чем на 19 %.

С) ВС-1 не оказывает противоопухолевого действия по асцитной форме карциномы Эрлиха. В то же время солидная форма этой опухолевой модели является чувствительной к действию ВС-1, что проявляется в выраженной стабилизации опухолевого роста, что обеспечивает торможение роста опухоли более чем на 77%.

Д) Метронормальное введение ВС-1 в суммарной дозе МПД/2 приводит к увеличению продолжительности жизни мышей с карциномой Льюис на 73%.

Е) ВС-1 оказывает выраженное антиметастатическое действие в отношении опухолевых клеток LLC/R9 при пассивном и спонтанном метастазировании. В результате эксперимента установлено, что ВС-1 оказывает выраженное

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

антиметастатическое действие по отношению к карциноме Льюис резистентной к cis-DDP. Процент торможения метастазирования, оцененного по среднему количеству метастазов в группе, составил 92,2%.

F) Выдвинута гипотеза о том, что ВС-1 оказывает высокое противоопухолевое действие в отношении быстрорастущих опухолей, подтверждено в исследованиях на двух вариантах карциномы Герена.

G) Применение тест-агента ВС-1 в дозе МПД/2 оказалось неэффективным на опухолевой модели L1210 лимфоидного происхождения.

H) ВС-1 в дозе МПД/2 проявил противоопухолевую активность в отношении саркомы S 180, выразившейся в торможении роста опухоли на 60% на 19 сутки, после перевивки опухоли.

I) Исследуемый тест-агент в дозе МПД/2 проявил противоопухолевую и антиметастатическую активность в отношении карциномы легких Льюис LLC, выразившейся в лечении 40% животных и в отсутствии метастазов у 37% животных опытной группы.

Результаты доклинических исследований опубликованы в статье: ANTICANCER ACTIVITY OF ACONITINE-CONTAINING HERBAL EXTRACT VC1. *Exp Oncol* 2004 г. 26,4, 307-311.

Препарат Доновит-ВС в 2003 году был зарегистрирован в Украине как биологически активная добавка (БАД). В течение ряда лет в Главном военном клиническом госпитале МО Украины, Киевском городском онкодиспансере и в клинике «Медиком», Доновит-ВС использовался в составе комплексной терапии иммунодефицитных состояний, персистирующих вирусных инфекций, а также опухолевых заболеваний III-IV клинической стадии после ПХТ опухолей разного генеза в качестве монотерапии и терапии сопровождения.

При лечении онкологических заболеваний IV клинической стадии Доновит-ВС включался в схемы лечения, как терапия «сопровождения» основного лечения; лечение токсических последствий и лучевых реакций, поддерживающая (симптоматическая) терапия поздних осложнений опухолевых процессов. Срок лечения составлял от 2 месяцев до 2,5 лет. Улучшение определялось по общему самочувствию пациентов, стабилизации показателей гемодинамики, уменьшению проявлений компрессионного, отека и диспепсического синдромов. Сроки наступления первичных эффектов – от 2-х недель до 1 месяца. Курсы лечения носили непрерывный характер с периодической консолидацией эффекта. Особенно выразительный эффект с пролонгацией сроков выживания отмечался у больных с опухолями

головного мозга и легких. Так, количество положительных реакций на лечение составило 70%, а у больных с опухолями указанных локализаций – 82%.

Использование БАД Доновит-ВС при ХОБЛ, бронхиальной астме, остеохондрозах, депрессивных синдромах усиливало действие базисных препаратов, снижалась их доза, что позволяло достичь клинического эффекта в более короткие сроки.

Побочных действий при использовании БАД Доновит-ВС не отмечалось ни в одном случае. Уход от лечения не сопровождался синдромом отмены. Более подробная информация о клинических наблюдениях БАД Доновит-ВС представлены на сайте НПФ «Аксомед»: aksomed.kiev.ua; donovit.com

6.3 Результаты I фазы клинического исследования препарата Доновит-ВС

I фаза клинического исследования препарата Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм» была проведена на базе Ровенского областного онкологического диспансера. В исследование было включено 20 пациентов мужского и женского пола, в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом: колоректальный рак, T2-4 N0-2 M0 после хирургической резекции опухоли и 4-х курсов полихимиотерапии. Все включенные пациенты, методом простой рандомизации, были распределены в соотношении 1:1 на 2 группы по 10 человек. Пациенты каждой из групп получали исследуемый препарат по разным схемам: I группа – по 1 таблетке 2 раза в день в течение 28 дней; II группа – по 1 таблетке 3 раза в день в течение 28 дней. Задачами исследования были оценка переносимости и выявление возможных побочных реакций от исследуемого препарата, и сравнение переносимости двух различных схем лечения исследуемым препаратом.

Данные, полученные в исследовании, позволили сделать заключение о хорошей переносимости исследуемого препарата при всех исследуемых схемах лечения. Препарат не оказывал негативного влияния на результаты объективных клинических и лабораторных исследований, что позволило высказать обобщенную оценку переносимости лечения как «хорошую» в обеих сравниваемых группах.

7. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования была оценка эффективности и переносимости препарата Доновит-ВС, таблетки, производства ООО «Астрафарм», который применяли у больных глиобластомой на фоне химиотерапии по сравнению с группой больных, получавших только химиотерапию,

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Задачами исследования были: изучение влияния исследуемого препарата, который применяли у больных глиобластомой на фоне химиотерапии, на однолетнюю общую выживаемость и выживаемость без признаков прогрессирования; степень токсичности химиотерапии (по шкале CTC –NCIC) и качество жизни пациента (по шкале EORTC - QLQ - C 30). А также сравнение результатов лечения, полученных в основной и контрольной группах, с целью установления превышающей эффективности лечения в группе пациентов, получавших химиотерапию + Доновит-ВС по сравнению с группой пациентов, получавших только химиотерапию.

8. ОПИСАНИЕ ПЛАНА ИССЛЕДОВАНИЯ

8.1 Дизайн исследования

Данное исследование проводилось, как открытое сравнительное рандомизированное в параллельных группах.

8.2 Проанализированное количество пациентов

В исследовании было рандомизировано 60 пациентов, 30 пациентов – в группу с назначением препарата Доновит-ВС (основная группа) и 30 пациентов – в группу без назначения препарата Доновит-ВС (контрольная группа).

Популяция для анализа эффективности составила 57 пациентов, из них 28 пациентов основной группы и 29 пациентов контрольной. В анализ эффективности не были включены пациенты: № 27 (развитие ПЯ с летальным исходом через 2 месяца после визита 1 – тромбоэмболия легочной артерии), № 42 (ложное включение в исследование – не подтвердился диагноз «глиобластома») и № 60 (развитие ПР на 3-й день после приема исследуемого препарата, которая нуждалась в его отмене).

Популяция для анализа безопасности и переносимости составила 59 пациентов, из них: 30 пациентов основной группы и 29 пациентов контрольной (не был включен пациент №42 в связи с ошибочным включением в исследование).

8.3 Продолжительность участия пациента в исследовании и график визитов

Продолжительность участия в исследовании для каждого пациента составляла 12 месяцев, из них: 3-7 дней скрининг, 12 месяцев – лечение и наблюдение.

Участие в исследовании было меньше в случае смерти пациента.

В рамках исследования было запланировано 6 визитов: до начала лечения (скрининговый визит), затем каждые 3 месяца от начала лечения исследуемым препаратом Доновит-ВС независимо от того, в какую группу был распределен пациент, основную или контрольную (без препарата).

Визит 1 – скрининг;

Визит 2 – рандомизация, назначение лечения;

Визит 3 – 90-й день исследования;

Визит 4 – 180-й день исследования;

Визит 5 – 270-й день исследования;

Визит 6 – 360-й день исследования;

Предусмотренные графиком дни визитов могли быть смещены по объективным причинам на ± 7 дней.

Длительность исследования составляла 3 года 7 месяцев (43 месяца).

8.4 Общее описание исследования

После предварительной клинической оценки соответствующим кандидатам предоставлялась устная и письменная информация об исследуемом препарате и условиях исследования. Всем потенциальным пациентам было предоставлено время для обсуждения своего участия в исследовании и возможность задать вопросы исследователю. До начала любых процедур скрининга у потенциальных пациентов было получено письменное Информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты, подписавшие Форму информированного согласия, проходили скрининговые процедуры (визит 1) (скрининг длился до 7 дней). В исследование включались пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет с гистологически подтвержденным диагнозом: глиобластома, IV ступней анаплазии, после хирургического удаления опухоли и курса лучевой терапии.

При соответствии критериям включения/невключения пациент был рандомизирован в одну из двух групп лечения: основную или контрольную. Группа терапии была выбрана случайным образом с помощью генератора случайных чисел, исходя из соотношения исследуемых групп 1:1. Для рандомизации был использован метод "запечатанного конверта".

Пациентам основной и контрольной группы назначали химиотерапию в соответствии с международными стандартами лечения глиобластомы по одной из следующих схем:

1. Темозоломид в виде 6 циклов адьювантной терапии в дозе 150-200 мг/м² 1 раз в сутки в течение 5 дней 28-дневного цикла (5 дней – прием темозоломида 23 дня – без приема препарата).

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

2. Ломустин 130 мг/м² per os однократно каждые 4-6 недель. Курс – 12 месяцев.

3. Схема PCV: прокарбазин + ломустин + винкрестин каждые 4-6 недель: 1-ый день – ломустин 130 мг/м² per os, 8-й, 28-й день – винкрестин 1,0 мг/м² внутривенно. С 8 по 22 день включительно прокарбазин по 50 мг 2 раза в день per os.

Кроме этого, пациенты основной группы получали исследуемый препарат Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм», по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 12 месяцев. Препарат назначали одновременно с назначением ХТ.

В ходе исследования проводились запланированные врачебные осмотры в следующих точках: до начала лечения (скрининг), на 90-й, 180-й, 270-й и 360-й день после начала лечения.

При каждом визите пациентам проводили физическое обследование, измерение ЧСС, АД и температуры тела, регистрировали субъективные жалобы, проводили общий развернутый анализ крови, биохимический анализ крови, анализ мочи, МРТ или КТ головного мозга, ЭКГ, оценку токсичности химиотерапии по шкале CTC. NCIC, определяли функциональное состояние по шкале ECOG, кроме этого, больные заполняли анкету качества жизни EORTC – QLQ – C 30.

Результаты всех обследований регистрировались в первичной медицинской документации и ИРФ.

Периодичность исследования пациентов и регистрация полученных данных проводились в соответствии со следующим графиком, приведенным в табл. 8.4.1.

Таблица 8.4.1 – График процедур исследования

Дни исследования ¹	Скрининг	Лечение, наблюдение				
	-7-0	1	90(±7)	180(±7)	270(±7)	360(±7)
Визиты	1	2	3	4	5	6
Получение письменного информационного согласия	*					
Анамнез	*					
Тест на беременность	*					
МРТ или КТ головного мозга	* ²			*		*
УЗИ ОБП и R-графия ОГК	* ²					
ЭКГ	*			*		*
Объективное обследование	*		*	*	*	*

Измерения ЧСС, АД и t тела	*		*	*	*	*
Общий анализ крови Общий анализ мочи Биохимический анализ крови	*		*	*	*	*
Оценка функционального состояния пациента по шкале ECOG	*		*	*	*	*
Оценка степени токсичности терапии по шкале CTC NCIC	*		*	*	*	*
Оценка качества жизни по шкале EORTC - QLQ - C 30	*		*	*	*	*
Оценка соответствия пациента критериям включения/невключения		*				
Рандомизация, назначения лечения		*				
Выдача / учет исследуемого препарата		*	*	*	*	*
Выявление и регистрация возможных ПЯ/ПР			*	*	*	*

1. Допускалось смещение даты визита на 1-7 дней от указанной в таблице.

2. Если МРТ или КТ головного мозга, УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и R-графия органов грудной клетки (ОГК) были проведены не ранее чем за 4 недели до включения пациента в скрининг и пациент не получал за этот период противоопухолевую терапию, повторное исследование у данного пациента в процессе скрининга не проводилось.

8.5 План визитов

Периодичность обследования пациентов и регистрация полученных данных проводились на визитах по следующему плану:

Визит 1 (скрининг)

- регистрация демографических и физических данных (возраст, рост, масса тела);
- сбор анамнеза (в т.ч. информация о сопутствующих заболеваниях и приеме сопутствующих лекарственных средств);
- тест на беременность (для женщин репродуктивного возраста);
- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- МРТ или КТ головного мозга;
- УЗИ органов брюшной полости;

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

- R-графия органов грудной клетки;
- ЭКГ в покое;
- оценка степени токсичности терапии по шкале CTC NCIC;
- оценка функционального состояния пациента по шкале ECOG;
- оценка качества жизни пациента по шкале EORTC – QLQ – C 30;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови.

Визит 2 (рандомизация, назначение лечения)

- оценка соответствия пациента критериям включения/невключения;
- рандомизация;
- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- назначение лечения;
- выдача исследуемого препарата.

Визит 3 (день 90±7)

- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- регистрация проводимой терапии, включая сопутствующую;
- оценка степени токсичности ХТ по шкале CTC NCIC;
- оценка функционального состояния пациента по шкале ECOG;
- оценка качества жизни пациента по шкале EORTC – QLQ – C 30;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- регистрация ПЯ/ПР;
- выдача/учет исследуемого препарата.

Визит 4 (день 180±7)

- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- регистрация проводимой терапии, включая сопутствующую;
- МРТ или КТ головного мозга;
- ЭКГ в покое;
- оценка степени токсичности ХТ по шкале CTC NCIC;
- оценка функционального состояния пациента по шкале ECOG;

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

- оценка качества жизни пациента по шкале EORTC – QLQ – C 30;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- регистрация ПЯ/ПР;
- выдача/учет исследуемого препарата.

Визит 5 (день 270±7)

- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- регистрация проводимой терапии, включая сопутствующую;
- оценка степени токсичности ХТ по шкале CTC NCIC;
- оценка функционального состояния пациента по шкале ECOG;
- оценка качества жизни пациента по шкале EORTC – QLQ – C 30;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- регистрация ПЯ/ПР;
- выдача/учет исследуемого препарата.

Визит 6 (день 360±7)

- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- регистрация проводимой терапии, включая сопутствующую;
- МРТ или КТ головного мозга;
- ЭКГ в покое;
- оценка функционального состояния пациента по шкале ECOG;
- оценка степени токсичности ХТ по шкале CTC NCIC;
- оценка качества жизни пациента по шкале EORTC – QLQ – C 30;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- регистрация ПЯ/ПР.

8.6 Описание процедур исследования

1) Получение информированного согласия.

До начала любых диагностических и лечебных процедур, связанных с данным исследованием, у всех потенциальных участников испытания было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Каждый пациент собственноручно, в 2-х экземплярах заполнил и подписал Форму информированного согласия, один экземпляр которой был издан на руки пациенту, другой – оставался в исследовательском центре для последующего хранения в течение 15 лет.

Факт обсуждения информированного согласия фиксировался в истории болезни и ИРФ с указанием даты подписания.

2) Сбор анамнеза.

Анамнез жизни и заболевания проводился по общепринятой методике и включал: характеристику опухоли, стадию заболевания, вид и объем операции, результаты КТ или МРТ до оперативного вмешательства, сопутствующие заболевания, терапию, которую пациент принимал в течение последних 3-х месяцев. Анамнез жизни и заболевания пациента был отражен в первичной документации и ИРФ.

3). Тест на беременность

Проводился у женщин репродуктивного возраста по анализу мочи, с помощью тест-полосок. Женщины репродуктивного возраста на момент включения в исследование использовали адекватные методы контрацепции и были согласны продолжить их применение в течение всего исследования и 30 дней после последнего приема исследуемого препарата. Приемлемыми методами контрацепции считались: внутриматочная спираль, барьерный метод (презерватив, противозачаточный колпачок, шейный колпачок или спермицид), гормональная контрацепция, выполненная ранее хирургическая стерилизация.

4). Объективное обозрение.

Включало в себя оценку общего состояния пациента, осмотр по органам и системам. В первоначальной документации и ИРФ отмечался результат обследования каждой системы на первом визите. На последующих визитах в первоначальную документацию и ИРФ вносили данные об изменениях, зафиксированных в ходе осмотра. Выявленным изменениям давалась краткая оценка на предмет их соответствия ПЯ/ПР.

5). Измерение ЧСС, АД и температуры тела.

Измерения ЧСС, АД и температуры тела производились на каждом визите в процессе исследования. Измерение АД проводили по стандартной

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

методике, после 15-минутного отдыха пациента, трёхкратно с перерывами между измерениями не менее 10 минут. ЧСС измеряли однократно.

Температуру тела измеряли в подмышечной впадине, ртутным термометром.

6). Регистрация сопутствующей терапии.

На каждом визите проводилась регистрация препаратов, принимаемых пациентом в ходе исследования. В первичной документации и ИРФ регистрировались торговое название препарата, разовая и суточная доза, длительность приема.

7). МРТ или КТ головного мозга

Проводилось до начала лечения, затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев с целью выявления рецидивов.

8). ЭКГ, Р-графия ОГП, УЗИ ОЧП проводились согласно графику процедур исследования.

9). Оценка функционального состояния пациента проводилась по шкале ECOG, предназначенной для определения работоспособности онкологических больных по степеням от 0 до 4, где 0 – больной сохраняет полную активность; 4 – не может выполнять самообслуживание:

Балл	Признак
0	Нет симптомов
1	Есть симптомы, но повседневная активность сохранена
2	Проводит меньше половины дневного времени в постели
3	Проводит в постели половину дневного времени и больше
4	Не встает, требует ухода

10). Оценку токсичности химиотерапии проводили по шкале оценки токсичности NCIC Common Toxicity Criteria (CTC NCIC) (Приложение Б).

11). Оценку качества жизни проводили по анкете Европейской организации исследования и лечения рака EORTC-QLQ-C 30 (Приложение В).

12). Лабораторные исследования проводились по следующим показателям:

- общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, гематокрит, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ);

- общий анализ мочи (рН, удельный вес, белок, сахар, лейкоциты, эритроциты, эпителиальные клетки, соли);

- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза).

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

9. КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ

9.1 Критерии включения

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет.
2. Диагноз: глиобластома, IV стадия анаплазии.
3. Пациенты после хирургической резекции или биопсии опухоли и курса лучевой терапии (общая доза облучения 60 Грей).
4. Гистологическое или цитологическое подтверждение диагноза: глиобластома.
5. Прогнозируемая продолжительность жизни не менее 12 недель (3 месяца).
6. Функциональное состояние пациента по шкале ECOG – 0-2 балла.
7. Для женщин репродуктивного возраста – отрицательный результат теста на наличие беременности, а также использование надежных средств контрацепции в период исследования.
8. Информированное письменное согласие пациента к участию в исследовании.

9.2 Критерии невключения

1. Известна гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата.
2. Беременность, лактация.
3. Число лейкоцитов $< 2,0 \times 10^9$ кл/л.
4. Количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9$ кл/л.
5. Количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ кл/л.
6. Уровень гемоглобина < 100 г/л.
7. Креатинин превышает верхний предел нормы больше, чем в 1,25 раза.
8. Трансаминазы (АСТ, АЛТ) превышают верхний предел нормы более чем в 2,5 раза; общий билирубин превышает верхний предел нормы больше, чем в 1,5 раза.
9. Любое нестабильное терапевтическое или психиатрическое состояние, которое, по мнению исследователя, может нарушить способность пациента завершить исследование или препятствовать участию в исследовании.
10. Необходимость приема нерекомендуемых препаратов (р. 11.4).
11. Участие в любом другом клиническом исследовании.

9.3 Критерии досрочного выбывания пациента из исследования

Любой пациент имел право прекратить участие в исследовании в любое время и по какой-либо причине. Кроме того, пациент должен быть выведен из исследования сразу при возникновении любой из следующих ситуаций:

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

1. Ошибочное включение пациента в исследование (несоответствующее критериям включения/невключения).

2. Возникновение у пациента в ходе исследования тяжелых и/или непредвиденных ПЯ/ПР, требующих отмены препарата.

3. Необходимость назначения запретной сопутствующей терапии.

4. Несоблюдение пациентом режима лечения.

5. Несоблюдение пациентом процедур, предусмотренных протоколом.

6. Прекращение исследования Спонсором или регуляторными органами.

В случае досрочного завершения участия в исследовании, пациенту, по возможности, нужно было провести визит, соответствующий объему обследования Визита 6.

9.4 Досрочное прекращение или приостановка всего исследования

Клиническое исследование должно быть остановлено по инициативе ответственного исследователя клинической базы в случае возникновения риска для здоровья или жизни пациентов в связи с приемом исследуемого препарата. О прекращении испытания исследователь должен был известить Спонсора, ГЭЦ Минздрава Украины и Комиссию по этике при ЛПУ.

Спонсор имел право в любой момент остановить исследование, временно или полностью, если у него появились данные, свидетельствующие о повышении риска для здоровья или жизни пациентов в связи с исследованным препаратом, а также в случае нарушений требований протокола или нравственных норм проведения клинического исследования. О приостановлении исследования Спонсор должен был сообщить в ГЭЦ Минздрава Украины и Комиссию по этике при ЛПЗ.

ГЭЦ МЗ Украины имел право временно или полностью остановить исследование, в случае нарушений условий протокола, этических норм проведения клинического испытания или наличия данных, подвергающих сомнению безопасность участников исследования. О своем решении и причинах его принятия ГЭЦ Минздрава Украины должен был довести до сведения Спонсора, Комиссию по вопросам этики при ЛПЗ и ответственного исследователя.

10. ИССЛЕДУЕМОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

10.1 Название и описание исследуемого препарата.

Название: Доновит-ВС.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав: экстракт корнеклубня аконита (борца) – 1 таблетка содержит 10 мкг алкалоидов аконитина, вспомогательные вещества – лактоза, кальция стеарат.

Фармакотерапевтическая группа. Противоопухолевые средства.

Физико-химические свойства: Таблетки светло-коричневого цвета, плоскоцилиндрической формы со скошенными краями или двояковыпуклые.

Упаковка: по 30 таблеток в блистере, по 3 блистера в коробке.

Производитель: ООО "Астрафарм".

Номер серии: б/н

Дата истечения срока использования: 02.2021

10.2 Упаковка и маркировка

Исследовавшийся препарат Доновит-ВС таблетки производства ООО «Астрафарм» был передан в исследовательский центр в следующей упаковке: по 30 таблеток в блистере, по 3 блистера в коробке.

Этикетка на упаковке с исследуемым препаратом имела следующую информацию: - код клинического исследования; название производителя, адрес; название препарата; состав; форма выпуска; номер серии; условия хранения; дата выпуска; дата конечного срока использования (число, месяц, год); обозначение: «Хранить в недоступном для детей месте»; обозначение: «Для клинического исследования».

10.3. Условия передачи, учета и возврата исследуемого препарата

Исследовавшийся препарат был предоставлен клинической базе Спонсором (ООО НПФ «АКСОМЕД ЛТД»). Передача препарата подтверждена актом передачи. В акте указывалось количество изучаемого препарата, серия и дата передачи.

Исследовавшийся препарат использовался только в целях проведения данного клинического исследования в строгом соответствии с протоколом.

Исследовавшийся препарат выдавался пациенту в соответствии со схемой рандомизации на 2, 3, 4 и 5 визитах в количестве, необходимом для лечения в течение 3-х месяцев. Пациенты во время каждого визита в клинику приносили все использованные и неиспользованные упаковочные материалы, а также неиспользованные таблетки.

Исследователь вел журнал выдачи/возвращения исследуемого препарата. В журнале указывалось количество выданного/возвращенного препарата, дата выдачи/возврата, рандомизационный номер и инициалы пациента, а также ФИО лица, выдавшего препарат.

Подсчет препарата, который исследовался, документировался на протяжении всего исследования. После завершения исследования, исследователь предоставил Спонсору отчет об использовании исследуемого препарата.

10.4 Условия хранения

Исследовавшийся препарат хранился в защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C, в помещении, доступ к которому имел только ответственный исследователь и уполномоченное им лицо.

Пациенты, которые получали изучаемый препарат, были проинструктированы об условиях его хранения.

11. ЛЕЧЕНИЕ

11.1 Предварительное лечение

На первом этапе лечения (до включения в исследование) пациентам проводилось оперативное лечение в объеме тотального, субтотального или парциального удаления опухоли. После оперативного лечения пациентам назначалась дистанционная лучевая терапия в стандартном режиме. Общая доза облучения составляла 60 Гр. Одновременно пациентам назначали химиотерапию темозоломидом, начинали с первого дня лучевой терапии в дозе 120-160 мг/м².

11.2. Схема лечения в процессе исследования

Пациентам основной и контрольной групп назначали химиотерапию в соответствии с международными стандартами лечения глиобластомы по одной из следующих схем:

1. Темозоломид в виде 6 циклов адьювантной терапии в дозе 150-200 мг/м² 1 раз в сутки в течение 5 дней 28-дневного цикла (5 дней – прием темозоломида 23 дня – без приема препарата).

2. Ломустин 130 мг/м² per os однократно каждые 4-6 недель. Курс – 12 месяцев.

3. Схема PCV: прокарбазин + ломустин + винкристин каждые 4-6 недель: 1-ый день - ломустин 130 мг/м² per os, 8-й, 28-й день – винкристин 1,0 мг/м² внутривенно. С 8 по 22 день включительно прокарбазин по 50 мг 2 раза в день per os.

Схема лечения была выбрана на основе молекулярно-генетического исследования на чувствительность к темозоломиду.

Кроме этого, пациентам основной группы назначали исследуемый препарат Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм» по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 12 месяцев. Препарат назначали одновременно с назначением ХТ.

11.3 Сопутствующая терапия

С целью профилактики тошноты и рвоты пациентам проводилась премедикация противорвотными препаратами, в частности 5-НТЗ блокаторами, такими как ондансетрон. По показаниям назначали гепатопротекторы, кардиопротекторы, седативные и обезболивающие средства, поддерживающую гормональную и противоотечную терапию, а также препараты для лечения сопутствующих заболеваний.

11.4 Запретное сопутствующее лечение

В процессе исследования пациентам не разрешалось применение следующих групп препаратов:

- средств, оказывающих иммуномодулирующее действие;
- иммуносупрессоров;
- биостимуляторов, биоингибиторов, адаптогенов.

При необходимости назначения «запрещенных» препаратов исследователь обязан был исключить пациента из исследования.

12. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Главная переменная

- общая выживаемость пациентов в течение 12 месяцев после начала лечения.

Второстепенные переменные:

- выживаемость без прогрессирования в течение 12 месяцев после начала лечения;
- медиана выживаемости;
- степень токсичности химиотерапии по шкале CTC-NCIC;
- качество жизни пациента по шкале EORTC – QLQ – C30.

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Оценку токсичности химиотерапии проводили по шкале оценки токсичности NCIC Common Toxicity Criteria (СТС NCIC) (Приложение Б).

В шкале приведены объективные и субъективные проявления разных видов токсичности химиотерапии с оценкой по 5-балльной шкале:

Баллы	Степень токсичности	
0 баллов	0	нет токсичности
1 балл	I	незначительная токсичность
2 балла	II	средняя токсичность
3 балла	III	тяжелая токсичность
4 балла	IV	угроза для жизни токсичность

Оценка токсичности химиотерапии проводилась, начиная с Визита 3, по соответствующим для применяемой химиотерапии клиническими и лабораторными показателями, такими как: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, нарушения функции печени, диарея, тошнота, рвота и другие.

Оценку качества жизни проводили с помощью анкеты Европейской организации исследования и лечения рака EORTC-QLQ-C 30 (Приложение В).

13. ОЦЕНКА

13.1. Перечень показателей переносимости

Оценка переносимости проводилась по следующим переменным:

- частота случаев и характер ПЯ/ПР, их связь с исследованным препаратом;
- динамика жизненно важных показателей (АД, ЧСС, t тела);
- динамика данных ЭКГ;
- динамика лабораторных показателей (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови).

13.2 Методы и сроки оценки показателей переносимости

В период проведения исследования исследователь проводил опрос и регистрировал информацию о случаях ПЯ/ПР согласно определениям, приведенным в протоколе исследования.

Информация о любом ПЯ/ПР, которое наблюдалось, начиная со скрининга и до окончания участия пациента в исследовании, регистрировалось согласно определениям, приведенным в протоколе исследования.

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

13.3 Побочные явления/реакции (ПЯ/ПР)

13.3.1 Определение понятия, виды ПЯ/ПР

Побочная реакция (ПР) - все отрицательные или непредсказуемые реакции, связанные с введением какой-либо дозы лекарственного средства (ЛС), при условии, что существует хотя бы минимальная вероятность причинно-следственной связи между ЛС и побочной реакцией, т.е. нельзя исключить.

Побочное явление (ПЯ) – любое нежелательное медицинское проявление у находящегося под наблюдением субъекта, не обязательно имеющего причинную связь с применением лекарственного средства (изменения лабораторных данных, симптом заболевания или совпадающие по времени с применением исследуемого препарата).

Виды ПЯ/ПР:

Серьезная побочная реакция или серьезное побочное явление – любое неблагоприятное медицинское проявление при применении лекарственного средства (независимо от дозировки), приводящего к смерти; представляет угрозу жизни; требует госпитализации или продления срока существующей госпитализации; приводит к длительной или значительной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития;

Несерьезная побочная реакция – нежелательная реакция, не попадающая под категорию серьезной.

Непредсказуемая побочная реакция – побочная реакция, характер или тяжесть которой не согласуется с имеющейся информацией о лекарственном средстве.

13.3.2 Оценка степени тяжести ПЯ/ПР

- **легкая** – явления транзиторные, не влияющие на повседневную активность пациента;

- **средняя** – явления причиняют пациенту некоторое неудобство и могут повлиять на его повседневную активность;

- **выраженная** – явления причиняют пациенту неудобство и мешают выполнению повседневной активности.

13.3.3 Связь ПЯ/ПР с исследуемым препаратом

Оценка причинно-следственной связи ПЯ/ПР с исследованным препаратом проводилось по следующей шкале:

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

- **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** – нежелательное клиническое явление или изменения лабораторных показателей не связанные с применением лекарства;

- **возможно** - есть определенная временная взаимосвязь с приемом лекарственного средства, однако развитие ПЯ/ПР может быть объяснено также и сопутствующим заболеванием и/или приемом других лекарств;

- **вероятный** - есть определенная временная взаимосвязь с приемом лекарства, однако вероятность того, что развитие ПЯ/ПР обусловлено сопутствующим заболеванием и/или приемом других лекарств низкое;

- **несомненный** - ПЯ/ПР возникает через определенный промежуток времени после приема препарата, реакция стихает после отмены препарата, симптомы появляются после повторного приема препарата.

13.3.4 Результат ПЯ/ПР

- **выздоровление без последствий** – ПЯ/ПР прошло (симптомы отсутствуют и пациенту не проводится лечение для устранения данного ПЯ/ПР);

- **выздоровление с последствиями** – ПЯ/ПР прошло, однако остались его последствия;

- **без изменений** - ПЯ/ПР не прошло, симптомы сохранились, несмотря на медицинские меры, предпринятые для его устранения;

- **ухудшение** – произошло усиление симптомов ПЯ/ПР;

- **летальный исход** – пациент умер в результате данного ПЯ/ПР.

- **данные отсутствуют** - потеряна связь с пациентом, в результате чего невозможно получить надежные данные о состоянии пациента.

13.3.5 Меры, предпринимаемые при возникновении ПЯ/ПР

В случае возникновения ПЯ/ПР исследователь предоставляет (при необходимости) пациенту соответствующую квалифицированную медицинскую помощь, включая проведение лабораторных и инструментальных исследований и осуществляет наблюдение за пациентом до полного решения ПЯ/ПР.

13.3.6 Сообщения о непредвиденных и/или серьезных ПЯ/ПР

При возникновении непредвиденной и/или серьезной ПЯ/ПР, исследователь в течение 24 часов уведомляет об этом спонсора исследования

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

(по телефону и e-mail). Полный отчет предоставляет в течение 5 дней Спонсору и в течение 15 дней Комиссии по вопросам этики при ЛПЗ. В случае смерти исследуемого информация предоставляется Спонсору и в течение 7 календарных дней – в Комиссию по вопросам этики при ЛПЗ.

14. МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ

14.1 Обоснование количества испытуемых

Данное исследование является параллельным, двухгрупповым, с одинаковым количеством пациентов в группах, и проводилось для доказательства превышающей эффективности терапии, включающей химиотерапию + Доновит-ВС по сравнению с группой пациентов, получающих только химиотерапию.

Планируемая мощность испытания – 80% (вероятность совершения ошибки второго рода равна 0,2), двусторонняя вероятность совершить ошибку 1-го рода равна 0,05.

Главной переменной в данном исследовании является общая выживаемость пациентов в течение 12 месяцев от начала лечения, что в свою очередь приводит к анализу зависящих от времени событий. Критическим событием в данном исследовании является летальный исход. Сравнение выживаемости в двух группах проводилось с использованием логрангового критерия для сравнения кривых выживаемости, построенных с помощью метода Каплана – Мейера.

Продолжительность наблюдения пациентов в данном исследовании (T) – 12 месяцев (365 дней). Предполагалось, что пациенты будут набраны через 6 месяцев (время набора пациентов обозначается как T₀).

При оценке результатов данного исследования планировалось проверять следующие статистические гипотезы:

$$H_0: \varepsilon \leq \delta \text{ против } H_a: \varepsilon > \delta, \quad (1)$$

где $\varepsilon = \lambda_1 - \lambda_2$; λ_1 – интенсивность риска в контрольной группе, λ_2 – интенсивность риска в основной группе, $\delta > 0$ – величина клинически значимых различий.

Однако в данном исследовании мы можем принять δ равным 0, так как это будет означать статистически значимые различия между сравниваемыми группами. То есть будет проверяться статистическая гипотеза:

$$H_0: \varepsilon \leq 0 \text{ против } H_a: \varepsilon > 0, \quad (2)$$

Оценку размера выборки можно произвести по формуле:

$$n_{\text{группы}} = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\varepsilon - \delta)^2} \cdot \left[\frac{\sigma^2(\lambda_1)}{k} + \sigma^2(\lambda_2) \right], \quad (3)$$

где, α – предельная вероятность совершения ошибки 1-го рода (уровень значимости); β - вероятность совершения ошибки 2-го рода (определяющая мощность исследования, которая вычисляется как $1-\beta$); $z_{1-\alpha/2}$ и $z_{1-\beta}$ – соответствующие процентные точки стандартного нормального распределения.

Результаты расчетов приведены в таблице ниже:

Статистический показатель	Значения
Соотношение размера групп	1
Длительность наблюдения T, мес.	12
Длительность набора пациентов T_0 , мес.	6
Интенсивность риска в контрольной группе λ_1	0,7
Интенсивность риска в основной группе λ_2	0,21
Величина клинически значимых отличий δ	0
Дисперсия для контрольной группы $\sigma^2(\lambda_1)$	0,490
Дисперсия для основной группы $\sigma^2(\lambda_2)$	0,042
Величина ошибки 1 рода α (двустороннее)	0,05
Величина ошибки 2 рода β	0,2
Процентная точка С.Н.Р. для α	1,96
Процентная точка С.Н.Р. для β	0,84
Количество пациентов	30

Основываясь на предыдущем опыте проведения клинических испытаний, из такого исследования могут выбыть до 3 пациентов из каждой группы. Поэтому для обеспечения необходимой 80% мощности данного исследования необходимо каждую группу увеличить на 3 пациента. Таким образом, окончательное количество испытуемых в каждой группе должно составлять 30 пациентов, всего 60 в исследовании.

4.2 План статистического анализа

Статистический анализ включал:

- описание пациентов, включенных в исследование; - число выбывших; - число ПЯ/ПР; - анализ исходной однородности групп; - анализ эффективности в

группах; – сравнение эффективности между группами; - доказывание превышающей эффективности; – статистические выводы.

14.3 Анализ исходной однородности групп

Был сделан анализ однородности групп по клинико-демографическим показателям, показателям эффективности и безопасности. Для этого:

Использовались методы описательной статистики для описания исходного состояния групп (для количественных показателей – n , среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение; для качественных показателей – частота и доля в %).

Для количественных показателей проверялась нормальность распределения данных в группах с помощью критерия Шапиро – Уилка. Если данные в группах по определенным показателям распределены нормально, то группы сравнивались по этим показателям с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок (предварительно проверив однородность дисперсий в группах критерием Левена с целью выбора варианта критерия Стьюдента). В противном случае (данные распределены не нормально), сравнение групп выполнялось с помощью критерия Манна – Уитни.

Для категориальных показателей группы сравнивались с помощью критерия хи-квадрата Пирсона. Если предпосылки применения данного критерия не выполнялись, для сравнения применялся точный критерий Фишера.

Были сделаны статистические выводы относительно исходной однородности групп по указанным переменным.

14.4 Анализ эффективности в каждой группе

Для показателей, которые оценивались с помощью событий, зависящих от времени, были построены кривые выживаемости, используя метод Каплана – Мейера, и оценены средние значения срока до наступления события и медиана выживаемость. Кроме того, была оценена доля событий в каждой группе на момент окончания исследования.

Для количественных показателей эффективности (вторичных переменных, количественно измеряемых) оценивались показатели описательной статистики для каждого визита. Для оценки динамики этих показателей был выполнен дисперсионный анализ (ДА) по смешанной

двухфакторной модели (зависимая переменная – значение анализируемого показателя, фактор «визит» – фиксированный), фактор «субъекты» – случайный. Было сравнено значение на визитах, начиная с Визита 3, с Визитом 1 посредством контрастного анализа (использованы простые контрасты). Была проверена нормальность распределения остатков ДА. Если остатки не были распределены нормально, соответствующий показатель превращали в ранги и выполняли анализ в рангах.

Было оценено в каждой группе количество и доля пациентов, у которых не наступило критическое событие в течение 12 мес.

14.5 Сравнение эффективности между группами

Для главной переменной и других переменных, которые оценивались с помощью событий, зависящих от времени:

– Если в исходном состоянии группы статистически значимо не различались, то сравнивались кривые выживаемости в группах с помощью логрангового критерия.

– Если в исходном состоянии группы различались по любым показателям, то выполняли регрессию Кокса, используя пошаговое формирование уравнения регрессии. В качестве ковариата в уравнение регрессии включались те переменные, по которым в исходном состоянии наблюдались статистически значимые отличия между группами и оценивалась значимость влияния эффекта «группа» и относительный риск.

Для количественных показателей эффективности (вторичных переменных, измеряемых количественно) группы сравнивались при $dT_{\text{визит } i} = T_{\text{визит } i} - T_{\text{визит } 1}$.

Для каждого изучаемого по каждому параметру были вычислены индивидуальные разницы $dT_{\text{визит } i}$.

– Если группы в исходном состоянии статистически значимо не различались, то сравнение групп по $dT_{\text{визит } i}$ выполнялось с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок или критерия Манна – Уитни в зависимости от нормальности распределения сравниваемых наборов данных.

– Если группы в исходном состоянии статистически значимо различались, то для сравнения групп по $dT_{\text{визит } i}$, с учетом возможных исходных отличий между группами, выполнялся ковариационный анализ в каждый момент времени T_i по схеме: зависимая переменная – dT_i для соответствующего параметра, фактор «Группа» - фиксированный (уровни: основная и контрольная), ковариата – значение этого параметра на момент времени $T_{\text{визит } 2}$. Выполнялся контрастный анализ с помощью простых

контрастов между уровнями фактора «Группа». Проверялась нормальность распределения остатков ковариационного анализа с помощью критерия Шапиро-Уилки. Если остатки не были распределены нормально, выполнялся указанный анализ в рангах. Были сделаны выводы по различиям между группами.

Были сравнены доли пациентов в группах, у которых не наступило критическое событие в течение срока наблюдения (12 мес.) с помощью точного критерия Фишера.

14.6 Анализ переносимости

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

Показатели описательной статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение) для каждой группы и визита в соответствии со схемой обследования пациентов.

Каждый показатель был преобразован в категориальную переменную с категориями: «норма», «вне нормы». Для преобразованных переменных в каждой группе и для каждого визита в соответствии со схемой обследования пациентов была вычислена частота и доля в процентах и оценена их динамика в каждой группе.

Результаты измерения ЧСС, АД, температуры тела.

Показатели описательной статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение) для каждой группы и визита в соответствии со схемой обследования пациентов.

Данные о ПЯ/ПР. Характеристики описательной статистики (частота и доля в процентах для каждой группы).

Переменная общей переносимости.

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

14.7 Уровни значимости и мощности

Уровень значимости для критерия Шапиро-Уилки был взят равным 0,01, а для других критериев – 0,05.

14.8 Заключение о превышающей эффективности

Заключение о превышающей эффективности терапии, включающей химиотерапию + Доновит-ВС по сравнению с группой пациентов, получавших только химиотерапию, было сделано на основании статистически значимых

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

различий при сравнении кривых выживаемости с помощью логрангового критерия, или результатов оценки значимости эффекта группы по результатам выполнения регрессии Кокса.

14.9 Работа с данными

Работа с данными осуществлялась в соответствии с базовыми принципами управления данными с целью обеспечения их целостности и валидности. Для этого ввод данных был осуществлен в заранее спроектированные электронные таблицы EXCEL, с использованием принципа «двойного ввода» и последующей перекрестной валидации.

14.10 Программное обеспечение

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью встроенного модуля статистического анализа данных Microsoft Excel и с помощью пакета программ SPSS 23.0.

15. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

15.1 Описание пациентов, включенных в исследование

В исследовании было рандомизировано 60 пациентов, из них: 30 пациентов в основную группу и 30 пациентов в контрольную. Схема рандомизации приведена в Приложении А, табл. А.1. Пациентам основной группы назначали исследуемый препарат Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм», на фоне базовой ХТ. Пациенты контрольной группы получали только ХТ. Один пациент был рандомизирован по ошибке (РН=042), поэтому он сразу был исключен из исследования и он, в дальнейшем, нигде не учитывался.

При обращении к врачу у большинства пациентов наблюдалась общемозговая клиническая симптоматика в виде головной боли, головокружения, симптоматической эпилепсии и т.д. Продолжительность заболевания до постановки диагноза составляла от 2-х недель до 21 месяца.

В исследование были включены пациенты с гистологически подтвержденным диагнозом: глиобластома, IV стадия анаплазии после хирургического удаления опухоли и курса лучевой терапии. Опухоли преимущественно локализованы в височной – 26 (45,6%), лобной – 20 (35,1%) и теменной 11 (19,3%) участках. В левом полушарии опухоли встречались у 27

(47,4%) пациентов, в правом – у 30 (52,6%). В подавляющем большинстве пациентов опухоли распространялись на смежные доли головного мозга.

Все, включенные в исследование пациенты, имели функциональный статус по шкале ECOG от 0 до 2 баллов и ожидаемую продолжительность жизни не менее 12 недель.

В исследование были включены пациенты от 18 до 65 лет (Me = 54 года) с ИМТ от 18,73 до 38,67 кг/м² (M = 26,74, СВ = 3,69). В исследование было включено 28 (47,5%) мужчин и 31 (52,5%) женщина. Результаты описательного анализа пациентов, участвовавших в исследовании, по клинико-демографическим показателям приведены в табл. 15.1.1.

Таблица 15.1.1 – Характеристика пациентов по возрасту и массе тела

Параметр	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
Возраст, лет	59	52,41	54	10,41	18	65
Масса тела, кг	59	77,80	79	13,72	45	108
ИМТ, кг/м ²	59	26,74	26,3	3,69	18,73	38,67
ECOG, баллы	59	0,88	1	0,53	0	2
Лейкоциты, x 10 ⁹ кл/л	59	6,58	6,5	2,44	2,4	14
Нейтрофилы, %	59	71,00	69,6	10,68	47,7	89,8
Тромбоциты, x 10 ⁹ кл/л	59	197,41	183	56,27	112	333
Гемоглобин, г/л	59	134,58	135	14,79	100	169
АЛТ, Од/л	59	30,35	29,7	13,13	6,1	57,5
АСТ, Од/л	59	23,88	21,2	11,10	9,1	60
Билирубин общий, ммоль/л	59	12,18	11,02	5,36	4,47	26,26
Креатинин, мкмоль/л	59	71,04	68,7	14,94	41,51	110,12

Результаты анализа нормальности распределения данных приведены в Приложении Г, табл. Г.1.

15.2 Количество проанализированных пациентов

В анализ эффективности включались пациенты, которым был известен конец наблюдения или дата смерти. Пациенты, умершие от причин, не связанных с основным заболеванием, а также пациенты, выбывшие из исследования по каким-либо другим причинам, считались выбывшими.

В анализ эффективности было включено 57 пациентов, из них 28 пациентов основной группы и 29 пациентов контрольной. В анализ эффективности не были включены пациенты: № 027 (тромбоэмболия легочной артерии с летальным исходом), № 042 (ложное включение в исследование) и № 060 (ПР, нуждавшаяся в отмене исследуемого препарата). Популяция для

анализа безопасности и переносимости составила 59 пациентов, из них 30 пациентов основной группы и 29 пациентов контрольной. В анализ не был включен пациент контрольной группы №042 (ложное включение в исследование).

Таблица 15.2.1 – Список выбывших пациентов

Рандомизационный номер	Группа	Причина выбывания Из исследований
027	Основная я	Тромбоэмболия легочной артерии с летальным исходом через 2 месяца после визита 1
042	Контрольная	Ошибочное включение в исследование – не подтвердился диагноз «глиобластома»
060	Основная я	Развитие ПР на 3-й день после приема исследуемого препарата, требовавшего его отмены

15.3 Анализ исходной однородности групп

Анализ исходной однородности групп был сделан для пациентов, которые были включены в анализ эффективности, так как целью этого анализа является демонстрация того, что группы сопоставлены и их различия не будут приводить к существенным смещениям оценок эффективности.

15.3.1 Анализ исходной однородности групп по демографическим параметрам

Результаты анализа однородности групп по полу методами описательной статистики (частота и доля в %) приведены в табл. 15.3.1.1. В данной таблице также представлен результат сравнения групп по полу с помощью точного критерия Фишера.

Таблица 15.3.1.1 - Распределение пациентов в группах по полу и результаты сравнения групп

Пол	Основная группа n=28		Контрольная группа n=29		p-значения*
	n	%	n	%	
Мужчины	15	53,6	12	41,4	0,431
Женщины	13	46,4	17	58,6	
Всего	28	100,0	29	100,0	

* Вычислено при помощи точного критерия Фишера.

Вывод. На основании результатов статистического анализа (табл. 15.3.1.1) можно констатировать, что группы в исходном состоянии были однородными по полу ($p = 0,431$). Результаты анализа сравнения групп по

показателям: возраст, рост, масса тела и ИМТ с помощью методов описательной статистики приведены в табл. 15.3.1.2.

Таблица 15.3.1.2 – Результаты анализа сравнения групп по возрасту, росту, массе тела и ИМТ с использованием методов описательной статистики

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
Возраст, лет	Основная	28	54,25	56	9,39	23	65
	Контрольная	29	51,24	53	11,17	18	65
Рост, см	Основная	28	170,64	169	7,69	155	187
	Контрольная	29	170,03	167	9,85	155	190
Масса тела, кг	Основная	28	77,07	77	14,57	45	108
	Контрольная	29	79,48	80	12,90	52	104
ИМТ, кг/м ²	Основная я	28	26,29	26,085	3,62	18,73	33,33
	Контрольная	29	27,44	26,9	3,69	20,31	38,67

С целью выбора критерия для проверки однородности групп по возрасту и массе тела была выполнена проверка нормальности распределения рассматриваемых данных (Приложение Г, табл. Г.2). Согласно полученным результатам, для оценки однородности групп по росту, массе тела и ИМТ был применен критерий Стьюдента для независимых выборок (табл. 15.3.1.2), а для сравнения по возрасту – критерий Манна – Уитни (табл. 15.3.1.3, Приложение Г, Таблица Г. 3).

Таблица 5.3.1.2 – Результаты анализа однородности групп по некоторым антропометрическим параметрам с использованием критерия Стьюдента для независимых выборок

Переменная	t-статистика	Число ст. свободы	p-значения (двустор.)	Разница средних	Вывод об однородности групп*
Рост	0,259	55	0,796	0,608	Однородны
Масса тела	-0,662	55	0,511	-2,411	Однородны
ИМТ	-1,187	55	0,240	-1,151	Однородны

* Вывод сделан при уровне значимости 0,05.

Таблица 15.3.1.3 – Результаты анализа однородности групп по возрасту с использованием критерия Манна-Уитни

Переменная	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	р-значения	Вывод об однородности групп*
Возраст	335,5	770,5	-1,127	0,260	Однородны

* Вывод сделан при уровне значимости 0,05.

Таким образом, в основную группу были включены пациенты от 23 до 65 лет (Me = 56 лет), с ИМТ от 18,73 кг/м² до 33,33 кг/м² (M = 26,29 кг/м²; СВ = 3,62 кг/м²).

В контрольную группу были включены пациенты в возрасте от 18 до 65 лет (M = 51,24; СВ = 11,17), с ИМТ от 20,31 кг/м² до 38,67 кг/м² (M = 27,44 кг/м²; СВ = 3,69 кг/м²).

Вывод. На основании результатов статистического анализа (табл. 15.3.1.1 – 15.3.1.3), можно констатировать, что группы в исходном состоянии были однородными по полу (p = 0,431) и по возрасту (p = 0,260) и ИМТ (p = 0,240).

15.3.2 Анализ однородности групп по сопутствующей патологии

Результаты анализа однородности групп по сопутствующей патологии приведены в табл. 15.3.2.1.

Таблица 15.3.2.1 – Результаты сравнительного анализа групп по сопутствующей патологии

Вид патологии	Основная группа (n = 28)		Контрольная группа (n = 29)		P-значения*
	n	%	n	%	
Симптоматическая артериальная гипертензия	1	3,57	1	3,45	1,000
Гипертоническая болезнь	4	14,29	3	10,34	0,706
Ишемическая болезнь сердца	1	3,57	1	3,45	1,000
Эписиндром	5	17,86	5	17,24	1,000
Вегето-сосудистая дистония по гипертоническому типу	1	3,57	1	3,45	1,000
Вегето-сосудистая дистония по гипотоническому типу	1	3,57	2	6,90	1,000

Варикозная болезнь вен нижних конечностей	3	10,71	3	10,34	1,000
Бронхиальная астма	1	3,57	0	0,00	0,491
Пневмония	1	3,57	1	3,45	1,000
Хроническое обструктивное заболевание легких	0	0,00	1	3,45	1,000
Хронический холецистит	2	7,14	1	3,45	0,611
Хронический панкреатит	0	0,00	1	3,45	1,000
Хронический гастродуоденит	3	10,71	2	6,90	0,670
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	3	10,71	2	6,90	0,670
Калькулезный холецистит	0	0,00	1	3,45	1,000
Мочекаменный диатез	4	14,29	3	10,34	0,706
Сахарный диабет	0	0,00	1	3,45	1,000
Ожирение	5	17,86	3	10,34	0,470
Легочная эмболия	1	3,57	0	0,00	0,491

* Вычислено с помощью точного критерия Фишера.

Вывод. Как видно из табл. 15.3.2.1 статистически значимых различий между группами по сопутствующей патологии обнаружено не было.

15.3.3 Анализ исходной однородности групп по объему хирургического вмешательства, локализации и стороне поражения, состоянию пациентов по шкале ECOG

На первом этапе лечения (до включения в исследование) всем пациентам была выполнена резекция опухоли в максимально возможном объеме.

При оценке степени радикальности хирургического вмешательства были использованы следующие условные критерии: тотальное удаление – удаление более 95% опухоли, субтотальное удаление – удаление 80-94% опухоли, парциальное удаление – удаление 50-79% опухоли, биопсия – удаление менее 50% опухоли.

Преобладающим объемом хирургического вмешательства у пациентов обеих групп было тотальное удаление опухоли: основная группа – 21 (75%) пациент, Контрольная группа – 22 (75,9%) пациента.

Результаты анализа однородности групп по объему оперативного вмешательства приведены в табл. 15.3.3.1.

Таблица 15.3.3.1 - Результаты сравнительного анализа групп по объему оперативного вмешательства

Объем оперативного вмешательства	Основная группа n=28		Контрольная группа n=29		Р-значения*
	п	%	п	%	
«Тотальное» удаление опухоли	21	75,0	22	75,9	1,000
Субтотальное удаление опухоли	6	21,4	5	17,2	
Парциальное удаление опухоли	1	3,6	1	3,4	
Биопсия	0	0,0	1	3,4	
Всего	28	100,0	29	100,0	

* Вычислено с помощью точного критерия Фишера..

Вывод. Согласно результатам статистического анализа данных, приведенным в табл. 15.3.3.1 можно констатировать, что группы статистически значимо не отличались по объему оперативного вмешательства ($p = 1,000$).

Опухоли преимущественно локализованы в височной – 26 (45,6%), лобной – 20 (35,1%) и теменной 11 (19,3%) участках. В левом полушарии опухоли встречались в 27 (47,4%) случаях, в правом – в 30 (52,6%).

Таблица 15.3.3.2 - Результаты сравнительного анализа групп по локализации и стороне поражения

Сменная локализации	Локализация и сторона поражения	Основная группа n=28		Контрольная группа n=29		Р-значения*
		п	%	п	%	
Участок мозга	Височный участок	13	46,4	13	44,8	0,654
	Лобный участок	11	39,3	9	31,0	
	Теменной участок	4	14,3	7	24,1	
Полушарие мозга	Левое полушарие	13	46,4%	17	58,6%	0,431
	Правое полушарие	15	53,6%	12	41,4%	

* Вычислено с помощью точного критерия Фишера.

Вывод. Согласно результатам статистического анализа данных, приведенным в табл. 15.3.3.2 можно констатировать, что группы статистически значимо не отличались по локализации опухоли и стороне поражения.

Общее состояние пациентов до лечения соответствовало 0 – 2 баллам по шкале ECOG. Результаты сравнительного анализа групп по шкале ECOG

методами описательной статистики представлены в табл. 15.3.3.3.

Таблица 15.3.3.3 – Результаты сравнительного анализа групп по шкале ECOG с использованием методов описательной статистики

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
ECOG, баллы	Основная	28	0,96	1	0,33	0	2
	Контрольная	29	0,79	1	0,62	0	2

Поскольку данные в группах были распределены не нормально (Приложение Г, табл. Г.2), то для сравнения групп был применен критерий Манна – Уитни (табл. 15.3.3.4 и Приложение Г, табл. Г.3).

Таблица 15.3.3.4— Результаты анализа однородности групп в исходном состоянии по шкале ECOG с использованием критерия Манна-Уитни

Переменная	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	p-значение	Вывод об однородности групп*
ECOG	338	773	-1,41	0,159	Однородны

* Вывод сделан при уровне значимости 0,05.

Также была проанализирована исходная однородность групп по распределению пациентов по отдельным балльным оценкам шкалы ECOG.

Результаты этого сравнительного анализа представлены в табл. 15.3.3.5.

Таблица 15.3.3.5 – Результаты сравнения групп по оценкам общего состояния пациентов на момент включения в исследование с использованием шкалы ECOG

Переменная	Баллы	Основная группа n=28		Контрольная группа n=29		P-значение*
		n	%	n	%	
ECOG	0 баллов	2	7,1	9	31,0	0,051
	1 балл	25	89,3	17	58,6	
	2 балла	1	3,6	3	10,3	

* Вычислено с помощью точного критерия Фишера.

Вывод. Согласно результатам статистического анализа данных, приведенных в табл. 15.3.3.4 и табл. 15.3.3.5, можно констатировать, что группы в исходном состоянии статистически значимо не отличались по общему состоянию, оцененному по шкале ECOG.

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

15.3.4 Анализ исходной однородности групп, применявшийся к схеме химиотерапии,

Пациенты основной и контрольной группы получали химиотерапию в соответствии с международными стандартами лечения глиобластомы по одной из следующих схем:

1. Темозоломид в виде 6 циклов адъювантной терапии в дозе 150-200 мг/м² 1 раз в сутки в течение 5 дней 28-дневного цикла (5 дней – прием темозоломида 23 дня – без приема препарата).

2. Ломустин 130 мг/м² per os однократно каждые 4-6 недель. Курс – 12 месяцев.

3. Схема PCV: прокарбазин + ломустин + винкрестин каждые 4-6 недель: 1-ый день - ломустин 130 мг/м² per os, 8-й, 28-й день – винкрестин 1,0 мг/м² внутривенно. С 8 по 22 день включительно прокарбазин по 50 мг 2 раза в день per os.

Схема лечения была выбрана на основании молекулярно-генетического исследования пациентов с чувствительностью к темозоломиду.

Результаты сравнительного анализа однородности групп по схеме применяемой химиотерапии приведены в табл. 15.3.4.1.

Таблица 15.3.4.1 – Результаты анализа сравнения групп по схеме применяемой химиотерапии

Переменная	Категории	Основная группа n=28		Контрольная группа n=29		Р-значение*
		n	%	n	%	
Схема ХТ	Темозоломид	19	67,9	22	75,9	0,266
	Ломустин	6	21,4	2	6,9	
	PCV	3	10,7	5	17,2	

* Вычислено с помощью точного критерия Фишера.

Как видно из табл. 15.3.4.1, группы статистически значимо не отличались по схемам ХТ (p=0,266).

Общее количество курсов ХТ, полученных пациентами в процессе исследования в группах, приведено в табл. 15.3.4.2.

Таблица 15.3.4.2 Общее количество курсов ХТ, полученных пациентами в процессе данного исследования

Схема ХТ	Основная группа (n = 28)	Контрольная группа (n = 29)
Темозоломид	130	162

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Схема ХТ	Основная группа (n = 28)	Контрольная группа (n = 29)
Ломустин	33	9
PCV	15	12
Всего	178	183

Результаты сравнения групп по количеству курсов ХТ представлены в табл. 15.3.4.3. Поскольку данные в группах были распределены нормально (Приложение Г, табл. Г.2), то для сравнения групп был применен критерий Стьюдента для независимых выборок (табл. 15.3.4.4).

Таблица 15.3.4.3 – Результаты сравнения групп по количеству курсов ХТ методами описательной статистики

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
Количество курсов ХТ	Основная	28	7,25	7,00	3,395	1	13
	Контрольная	29	5,86	5,00	3,573	1	14

Таблица 5.3.4.4 – Сравнение групп по количеству курсов ХТ с использованием критерия Стьюдента для независимых выборок

Переменная	t-статистика	Число ст. свобод	p-значение (двустор.)	Разница средних	Вывод об однородности групп*
Количество курсов ХТ	1,502	55	0,139	1,388	Однородны

* Вывод сделан при уровне значимости 0,05.

Вывод. Согласно результатам статистического анализа данных, приведенного в табл. 5.3.4.2 - 5.3.4.4 можно констатировать, что группы статистически значимо не отличались по схемам химиотерапии, применявшейся и количеству курсов ХТ, полученных пациентами в процессе данного исследования.

15.3.5 Анализ исходной однородности групп по приветственным показателям

При объективном обследовании пациентов на этапе скрининга ни в коем случае не было выявлено декомпенсированных патологических состояний, которые должны препятствовать участию пациента в исследовании.

В качестве основных физиологических параметров оценивались САД, ДАД, ЧСС и температура тела. Результаты сравнительного описательного статистического анализа групп по этим параметрам приведены в табл. 15.3.5.1.

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Таблица 15.3.5.1 – Результаты сравнительного анализа групп по приветственным показателям методам описательной статистики

Показатель	Группа	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
САТ, мм рт. ст.	Основная	28	123,86	124	13,74	100	170
	Контрольная	29	123,45	120	14,21	85	160
ДАТ, мм рт. ст.	Основная	28	79,93	80	7,83	60	100
	Контрольная	29	80,34	80	9,54	60	100
ЧСС, уд./МИН.	Основная	28	73,93	72	12,65	50	100
	Контрольная	29	75,97	72	12,37	57	110
t тела (°C)	Основная	28	36,55	36,6	0,18	36,2	37,2
	Контрольная	29	36,56	36,6	0,35	35,5	38

Так как данные в той или иной группе для анализируемых параметров были распределены не нормально (Приложение Г, табл. Г.2), то для сравнения групп был применен критерий Манна-Уитни (табл. 15.3.5.2; дополнительные статистики в Приложении (Г, табл. Г.3).

Таблица 15.3.5.2 – Результаты анализа однородности групп по САТ и ДАД, ЧСС и температуре тела с помощью критерия Манна – Уитни

Переменная	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)	Вывод об однородности групп*
САТ	404	810	-0,033	0,974	Однородны
ДАТ	376	782	-0,503	0,615	Однородны
ЧСС	394	800	-0,194	0,846	Однородны
Температура тіла	396	802	-0,194	0,846	Однородны

* Вывод сделан при уровни значимости 0,05.

Вывод. На основании результатов статистического анализа, представленного в табл. 15.3.5.2 можно констатировать, что в исходном состоянии группы статистически значимо не отличались по приветственным показателям (САД, ДАД, ЧСС и температура тела).

15.3.6 Анализ исходной однородности групп по данным ЭКГ и УЗИ органов брюшной полости

Согласно протоколу, всем пациентам выполнялось стандартное ЭКГ исследование в покое в 12 отведениях. У большей части пациентов, по данным ЭКГ, наблюдались клинически незначительные изменения, такие как: диффузно-дистрофические изменения в миокарде, умеренная гипертрофия

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

левого желудочка, неполная блокада ножки пучка Гиса, нарушение внутри желудочковой проводимости, сниженный вольтаж зубца Т, сокращение интервала PQ и др. Врач исследователь оценивал эти изменения и заключал в категориях «норма» или «отклонения от нормы». Отклонения от нормы некоторых показателей были клинически не значимыми и не препятствовали участию пациента в исследовании.

Результаты сравнения групп по наличию сердечно-сосудистой патологии у пациентов по данным ЭКГ приведены в табл. 15.3.6.1.

Таблица 15.3.6.1 - Результаты сравнения групп по данным ЭКГ в исходном состоянии (В1)

Наличие патологии	Основная группа (n = 28)		Контрольная группа (n = 29)		р-значение*
	n	%	n	%	
Норма	5	17,9	6	20,7	1,000
Отклонение от нормы	23	82,1	23	79,3	
Всего	28	100,0	29	100,0	

* Оценено с помощью точного критерия Фишера.

Вывод. На основании результатов статистического анализа, представленного в табл. 15.3.6.1, можно констатировать, что по данным ЭКГ, в исходном состоянии группы статистически значимо не отличались по наличию и выраженности сердечно-сосудистой патологии.

Согласно протоколу, всем пациентам выполнялось УЗИ органов брюшной полости (ОБП). У большей части пациентов, по данным УЗИ, наблюдались диффузные изменения в печени и поджелудочной железе, мочеиспускательной диатез и т.д. Врач исследователь оценивал эти изменения и заключал в категориях «норма» или «отклонения от нормы». Отклонения от нормы выявленных изменений были клинически не значимыми и не препятствовали участию пациента в исследовании.

Результаты сравнения групп по наличию патологии ОБП по данным УЗИ приведены в табл. 15.3.6.2.

Таблица 15.3.6.2 – Результаты сравнения групп по данным УЗИ ОБП в исходном состоянии

Наличие патологии	Основная группа (n = 28)		Контрольная группа (n = 29)		р-значение*
	n	%	n	%	
Норма	2	7,1	4	13,8	0,670

Наличие патологии	Основная группа (n = 28)		Контрольная группа (n = 29)		p-значение*
	n	%	n	%	
Отклонение от нормы	26	92,9	25	86,2	
Всего	28	100,0	29	100,0	

* Оценено с помощью точного критерия Фишера.

Вывод. На основании результатов статистического анализа, представленного в табл. 15.3.6.2, можно констатировать, что по данным УЗИ ОБП, в исходном состоянии группы статистически значимо не отличались по наличию и выраженности патологических изменений.

15.3.7 Анализ исходной однородности групп по лабораторным показателям общего анализа крови

В исходном состоянии пациентам проводили общий анализ крови по следующим показателям: лейкоциты, эритроциты, гематокрит, гемоглобин, тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы и СОЭ. У большинства пациентов данные показатели находились в пределах нормы. Отклонения от нормы некоторых показателей, у некоторых пациентов, были обусловлены предварительным применением лучевой терапии и ХТ и были клинически незначимыми.

Результаты сравнительного анализа групп по анализируемым показателям общего анализа крови, методам описательной статистики, приведены в табл. 15.3.7.1.

Таблица 15.3.7.1 – Результаты сравнительного анализа групп по показателям общего анализа крови

Показатель	Группа	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
Лейкоциты, x 10 ⁹ /л	Основная	28	6,31	6,6	2,48	2,4	14
	Контрольная	29	6,68	6,4	2,43	2,7	12,2
Эритроциты, x 10 ¹² /л	Основная	28	4,54	4,57	0,43	3,74	5,38
	Контрольная	29	4,57	4,54	0,51	3,77	5,85
Гематокрит, %	Основная	28	38,66	38,7	7,28	4,5	45,3
	Контрольная	29	40,97	41,2	4,15	33,2	50
Гемоглобин, г/л	Основная	28	133,96	131	13,61	107	160
	Контрольная	29	135,86	137	15,98	100	169
Тромбоциты, x 10 ⁹ /л	Основная	28	209,25	193	52,80	137	312
	Контрольная	29	186,48	177	56,48	112	333
Нейтрофилы, %	Основная	28	70,18	69,55	10,86	47,7	86,3
	Контрольная	29	71,29	69,7	10,55	52,9	89,8

Лимфоциты, %	Основная	28	22,20	19,6	9,23	8	42
	Контрольная	29	22,47	23	9,56	8	40,2
Моноциты, %	Основная	28	6,07	5	3,09	2	14
	Контрольная	29	6,34	5	2,76	3	12
Эозинофилы, %	Основная	28	1,82	1	1,85	0	8
	Контрольная	29	1,97	1	4,66	0	25
Базофилы, %	Основная	28	0,18	0	0,48	0	2
	Контрольная	29	0,14	0	0,35	0	1
СОЕ, мм/год	Основная	28	14,79	12,5	11,63	1	61
	Контрольная	29	15,38	10	13,98	1	63

С целью выбора критерия для проверки однородности групп по лабораторным показателям общего анализа крови была выполнена проверка нормальности распределения анализируемых данных (Приложение Г, табл. Г.2). В зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных, был применен критерий Стьюдента для независимых выборок (табл. 15.3.7.2) или критерий Манна – Уитни (табл. 15.3.7.3, Приложение Г, табл. Г.3).

Таблица 15.3.7.2 – Результаты анализа исходной однородности групп по некоторым лабораторным показателям общего анализа крови с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок

Переменная	t-статистика	Число ст. свободы	p-значения (двустор.)	Разница средних	Вывод об однородности групп*
Лейкоциты	-0,567	55	0,573	-0,369	Однородны
Эритроциты	-0,183	55	0,856	-0,023	Однородны
Гемоглобин	-0,482	55	0,632	-1,898	Однородны
Нейтрофилы	-0,392	55	0,697	-1,111	Однородны
Лимфоциты	-0,105	55	0,917	-0,262	Однородны

* Вывод сделан при уровне значимости 0,05.

Таблица 15.3.7.3 – Результаты анализа исходной однородности групп по некоторым лабораторным показателям общего анализа крови с помощью критерия Манна-Уитни

Переменная	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	p-значения	Вывод об однородности групп*
Гематокрит	320	726	-1,373	0,170	Однородны
Тромбоциты	288,5	723,5	-1,876	0,061	Однородны
Моноциты	367,5	773,5	-0,621	0,534	Однородны

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Эозинофилы	320,5	755,5	-1,418	0,156	Однородны
Базофилы	402	837	-0,106	0,916	Однородны
СОЕ	379,5	814,5	-0,424	0,672	Однородны

* Вывод сделан при уровне значимости 0,05.

Вывод. На основании результатов статистического анализа, представленного в табл. 15.3.7.2 – 15.3.7.3, можно констатировать, что в исходном состоянии группы статистически значимо не отличались по показателям общего анализа крови, которые изучались (лейкоциты, эритроциты, гематокрит, гемоглобин, тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы, СОЕ).

Согласно Протоколу исследования, было выполнено сравнение групп в исходном состоянии по соответствию нормальному значению лабораторных показателей общего анализа крови (табл. 15.3.7.4). Различия между группами были оценены с помощью точного критерия Фишера (табл. 15.3.7.4).

Таблица 15.3.7.4 – Результаты сравнительного анализа групп в исходном состоянии по соответствию нормальному значению лабораторных показателей общего анализа крови

Переменная	Визит	Соответствие норме/статистический показатель	Основная		Контрольная		р-значения ^{а)}
			п	%	п	%	
Лейкоциты	В1	Норма	20	71,4	23	79,3	0,550
		Клин. незначительное откл. от нормы	8	28,6	6	20,7	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Эритроциты	В1	Норма	22	78,6	20	69,0	0,550
		Клин. незначительное откл. от нормы	6	21,4	9	31,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Гематокрит	В1	Норма	27	96,4	29	100,0	0,491
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Гемоглобин	В1	Норма	23	82,1	22	75,9	0,747
		Клин. незначительное откл. от нормы	5	17,9	7	24,1	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Тромбоциты	В1	Норма	18	64,3	12	41,4	0,113
		Клин. незначительное откл. от нормы	10	35,7	17	58,6	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

		откл. от нормы					
		Всего	28	100	29	100	
Нейтрофилы	В1	Норма	17	60,7	16	55,2	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	11	39,3	12	41,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	3,4	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Лимфоциты	В1	Норма	12	42,9	18	62,1	0,298
		Клин. незначительное откл. от нормы	15	53,6	10	34,5	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	1	3,4	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Моноциты	В1	Норма	25	89,3	27	93,1	0,670
		Клин. незначительное откл. от нормы	3	10,7	2	6,9	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Эозинофилы	В1	Норма	27	96,4	27	93,1	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	1	3,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	3,4	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Эозинофилы	В3	Норма	26	92,9	28	96,6	0,362
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,1	0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	3,4	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Базофилы	В1	Норма	27	96,4	29	100,0	0,491
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
СОЕ	В1	Норма	14	50,0	17	58,6	0,339
		Клин. незначительное откл. от нормы	12	42,9	8	27,6	
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,1	4	13,8	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
* Вычислено с помощью точного критерия Фишера.							

Вывод. На основании результатов статистического анализа, приведенного в табл. 15.3.7.4, можно сделать вывод, что в исходном состоянии группы статистически значимо не выделялись от нормальных значений лабораторных показателей общего анализа крови.

15.3.8 Анализ исходной однородности групп по лабораторным показателям биохимического анализа крови

В исходном состоянии пациентам проводили биохимический анализ крови по следующим показателям: АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза.

В большинстве пациентов данные показатели находились в пределах нормы. Отклонение в виде нормы некоторых показателей, у некоторых пациентов, были обусловлены предварительным применением лучевой терапии и ХТ и было клинически незначимым.

Результаты анализа однородности групп по анализируемым показателям биохимического анализа крови методами описательной статистики приведены в табл. 15.3.8.1.

Таблица 15.3.8.1– Результаты сравнительного анализа групп по лабораторным показателям биохимического анализа крови

Показатель	Группа	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
АСТ, од/л	Основная	28	23,20	22	9,11	10,7	48,2
	Контрольная	29	23,46	20,4	11,28	9,1	54,7
АЛТ, од/л	Основная	28	28,74	26,4	12,89	6,1	57,5
	Контрольная	29	31,90	31,5	12,94	13	56,2
Билирубин общий, мкмоль/л	Основная	28	10,72	10,945	4,64	4,47	24,78
	Контрольная	29	13,76	13,12	5,78	5,39	26,26
Креатинин, мкмоль/л	Основная	28	73,24	71,19	14,61	41,51	107,93
	Контрольная	29	69,95	65,65	14,99	43,04	110,12
Глюкоза, ммоль/ л	Основная	28	5,77	5,5	1,61	3,8	11,1
	Контрольная	29	5,50	5,7	0,85	4	7,4

В целях выбора критерия для проверки однородности групп по лабораторным показателям биохимического анализа крови была выполнена проверка нормальности распределения анализируемых данных (Приложение Г, табл. Г. 2). В зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных был применен критерий Стьюдента для независимых выборок (табл. 15.3.8.2) или критерий Манна – Уитни (табл. 15.3.8.3, Приложение Г, табл. Г.3).

Таблица 15.3.8.2 – Результаты анализа исходной однородности групп по некоторым лабораторным показателям биохимического анализа крови с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок

Переменная	t-статистика	Число ст. свободы	p-значения (двустор.)	Разница средних	Вывод об однородности групп*
АЛТ	-0,925	55	0,359	-3,164	Однородны
Билирубин общий	-2,188	55	0,053	-3,043	Однородны
Креатинин	0,840	55	0,405	3,294	Однородны

* Вывод сделан при уровне значимости 0,05.

Таблица 15.3.8.3 – Результаты анализа исходной однородности групп по некоторым лабораторным показателям биохимического анализа крови с помощью критерия Манна-Уитни

Переменная	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	p-значения	Вывод об однородности групп*
АСТ	388,5	823,5	-0,279	0,780	Однородны
Глюкоза	396,5	831,5	-0,152	0,879	Однородны

* Вывод сделан при уровне значимости 0,05.

Вывод. На основании результатов статистического анализа, приведенного в табл. 15.3.8.2-15.3.8.3, можно констатировать, что в исходном состоянии группы статистически значимо не выделялись по лабораторным показателям биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза).

Согласно Протоколу исследования было выполнено сравнение групп в исходном состоянии по соответствующему нормальному значению лабораторных показателей биохимического анализа крови (табл. 15.3.8.4). Отличия между группами были оценены с помощью точного критерия Фишера.

Таблица 15.3.8.4 – Результаты сравнительного анализа групп в исходном состоянии по соответствию нормальному значению лабораторных показателей биохимического анализа крови

Переменная	Визит	Соответствие норме / статистический показатель	Основная	Контрольная		p-значения ^{а)}	
			n	%	n		%
АСТ	В1	Норма	26	92,9	26	89,7	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,1	3	10,3	

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
АЛТ	В1	Норма	23	82,1	25	86,2	0,730
		Клин. незначительное откл. от нормы	5	17,9	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Билирубин общий	В1	Норма	27	96,4	25	86,2	0,352
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Креатинин	В1	Норма	27	96,4	28	96,6	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	1	3,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Глюкоза	В1	Норма	22	78,6	25	86,2	0,504
		Клин. незначительное откл. от нормы	6	21,4	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	

^{a)} Вычислено при помощи точного критерия Фишера

Вывод. На основании результатов статистического анализа, приведенного в табл. 15.3.8.4, можно констатировать, что в исходном состоянии группы статистически значимо не отличались от нормальных значений лабораторных показателей биохимического анализа крови.

15.3.9 Анализ исходной однородности групп по лабораторным показателям общего анализа мочи

В исходном состоянии пациентам проводили общий анализ мочи по следующим показателям: удельный вес, рН, белок, глюкоза, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, соли. У большинства пациентов эти показатели находились в пределах нормы. Отклонение в виде нормы некоторых показателей, у некоторых пациентов, были клинически незначимыми.

Результаты сравнительного анализа групп по показателям общего анализа мочи, способам описательной статистики, приведены в табл. 15.3.9.1 для количественных переменных и в табл. 15.3.9.2 для категориальных переменных (наличие соли).

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Таблица 15.3.9.1 – Результаты сравнительного анализа групп по лабораторным показателям общего анализа мочи

Показатель	Группа	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
Удельный вес	Основная	28	1014,50	1014	9,36	1002	1050
	Контрольная	29	1013,48	1013	5,62	1002	1024
рН	Основная	28	6,04	6	0,19	6	7
	Контрольная	29	6,52	6	0,87	6	8
Белок, г/л	Основная	28	0,00	0	0,01	0	0,033
	Контрольная	29	0,00	0	0,01	0	0,033
Глюкоза, ммоль/л	Основная	28	0	0	Н/Д	0	0
	Контрольная	29	0	0	Н/Д	0	0
Лейкоциты, кл. в п/з	Основная	28	4,29	4	3,32	0	15
	Контрольная	29	6,72	3	13,01	1	70
Эритроциты, кл. в п/з	Основная	28	0,54	0	1,00	0	3
	Контрольная	29	0,76	0	1,48	0	5
Цилиндры, кл. в пр.	Основная	28	0,04	0	0,19	0	1
	Контрольная	29	0,07	0	0,37	0	2

Таблица 15.3.9.2 – Результаты сравнения групп по наличию соли в моче

Переменная	Категория переменной	Основная Группа n=30		Контрольная Группа n=30		р-значения*
		n	%	n	%	
Соли в моче	Да	20	71,4	21	72,4	1,000
	Нет	8	28,6	8	27,6	
	Всего	28	100,0	29	100,0	

* Вычислено при помощи точного критерия Фишера

Как видно из табл. 15.3.9.1 глюкоза в моче отсутствовала у всех пациентов в обеих группах. Поэтому группы по этому показателю были однородными и дальнейшее сравнение групп по нему не проводилось.

В целях выбора критерия для проверки однородности групп по лабораторным показателям общего анализа мочи была выполнена проверка нормальности распределения анализируемых данных (Приложение Г, табл. Г.2). Так как данные в группах (хотя бы в один) были распределены не нормально, то для их сравнения был применен критерий Манна – Уитни (табл. 15.3.9.3, Приложение Г, табл. Г.3).

Таблица 15.3.9.3 – Результаты анализа исходной однородности групп по некоторым лабораторным Показателям общего анализа мочи с помощью критерия Манна-Уитни

Переменная	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	р-значения	Вывод об однородности групп*
Удельный вес	406	841	0,000	1,000	Однородны
рН	305	711	-2,546	0,051	Однородны

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Переменная	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	р-значения	Вывод об однородности групп*
Белок в моче	364,5	770,5	-1,352	0,176	Однородны
Лейкоциты в моче	394	829	-0,194	0,846	Однородны
Эритроциты в моче	400	806	-0,121	0,904	Однородны
Цилиндры	406	841	0,000	1,000	Однородны

* Вывод сделан при уровне значимости 0,05.

Вывод. На основании результатов статистического анализа, приведенного в табл. 15.3.9.2 – 15.3.9.3, можно констатировать, что в исходном состоянии группы статистически значимо не выделялись по лабораторным показателям общего анализа мочи.

Согласно Протоколу исследования было выполнено сравнение групп в исходном состоянии по соответствующему нормальному значению лабораторных показателей общего анализа мочи (табл. 15.3.9.4). Отличия между группами были оценены с помощью точного критерия Фишера.

Таблица 15.3.9.4 – Результаты сравнительного анализа групп в исходном состоянии по соответствию нормальному значению лабораторных показателей общего анализа мочи

Переменная	Визит	Соответствие норме / статистический показатель	Основная		Контрольная		р-значения ^{а)}
			п	%	п	%	
Удельный вес	В1	Норма	18	64,3	18	62,1	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	10	35,7	11	37,9	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
рН	В1	Норма	28	100,0	25	86,2	0,112
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Белок в моче	В1	Норма	27	96,4	25	86,2	0,352
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Лейкоциты в моче	В1	Норма	22	78,6	22	75,9	0,793
		Клин. незначительное откл. от	5	17,9	4	13,8	

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Переменная	Визит	Соответствие норме / статистический показатель	Основная		Контрольная		р-значения ^{а)}
			п	%	п	%	
		нормы					
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	3	10,3	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Эритроциты в моче	В1	Норма	22	78,6	25	86,2	0,504
		Клин. незначительное откл. от нормы	6	21,4	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Цилиндры	В1	Норма	28	100,0	28	96,6	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	3,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Соли	В1	Норма	23	82,1	25	86,2	0,730
		Клин. незначительное откл. от нормы	5	17,9	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	

^{а)} Вычислено при помощи точного критерия Фишера

Вывод. На основании результатов статистического анализа, приведенного в табл. 15.3.9.4, можно констатировать, что в исходном состоянии группы статистически значимо не выделялись от нормального значения лабораторных показателей общего анализа мочи.

15.3.10 Анализ однородности групп по оценкам качества жизни по шкале QL2 опросника EORT QLQ-C30

Нами была проанализирована шкала качества жизни QL2, которая формируется на основе двух шкал (шкала «качества жизни» и шкала «общего статуса здоровья») опросника EORTC QLQ-C30. Результаты сравнительного анализа групп по оценкам качества жизни по шкале QL2 опросника EORTC QLQ-C30, методами описательной статистики, приведены в табл. 15.3.10.1.

Таблица 15.3.10.1 – Результаты сравнительного анализа групп по оценкам качества жизни по шкале QL2 опросника EORTC QLQ-C30

Параметр	Группа	N	M	Me	СВ	МИН	МАКС
QL2, баллы	Основная	28	59,82	62,50	13,62	33,33	100,00
	Контрольная	29	66,67	66,67	16,67	33,33	100,00

В целях выбора критерия для проверки однородности групп была выполнена проверка нормальности распределения анализируемых данных (Приложение Г, табл. Г.2). Так как данные в группах были распределены не нормально, то для их сравнения был применен критерий Манна – Уитни (табл. 15.3.10.2, Приложение Г, табл. Г.3).

Таблица 15.3.10.2 – Результаты анализа исходной однородности групп по оценкам качества жизни по шкале QL2 опросника EORTC QLQ-C30 с использованием критерия Манна-Уитни

Переменная	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	р-значения	Вывод об однородности групп*
QL2	310,5	716,5	-1,618	0,106	Однородны

* Вывод сделан при уровне значимости 0,05.

Вывод. На основании результатов статистического анализа, приведенного в табл. 15.3.10.1 –15.3.10.2, можно констатировать, что в исходном состоянии группы статистически значимо не отличились по оценкам качества жизни по шкале QL2 опросника EORTC QLQ-C30.

15.3.11. Итоговые результаты анализа исходной однородности групп

Таким образом, сформированные группы были однородными по нозологии, демографическим и антропометрическим параметрам, сопутствующей патологией, объемом хирургического вмешательства, локализацией и стороной поражения, общим состоянием по шкале ECOG, схемами химиотерапии и средним числом полученных курсов.

15.4 Оценка эффективности лечения

15.4.1 Оценка эффективности по главной переменной

Главной переменной в данном исследовании была однолетняя (365 д.б) общая выживаемость пациентов.

В анализ однолетней выживаемости было включено 57 пациентов, из них: 28 пациентов основной группы и 29 пациентов контрольной.

Для анализа времени выживания в течение 365 сут были применены методы анализа выживаемости, а именно, построение кривых выживаемости с использованием метода Каплана – Мейера (рис. 15.4.1.1), Оценка медианы

выживаемости и выполнено сравнение кривых выживаемости с помощью логрангового критерия. (табл. 15.4.1.2).

В течение указанного времени (365 сут) не было достигнуто медианы выживаемости (времени, когда критическое событие наступит у 50% пациентов) ни в одной из групп. Поэтому были оценены только средние значения времени выживания в группах за этот период, приведенные в табл. 15.4.1.1.

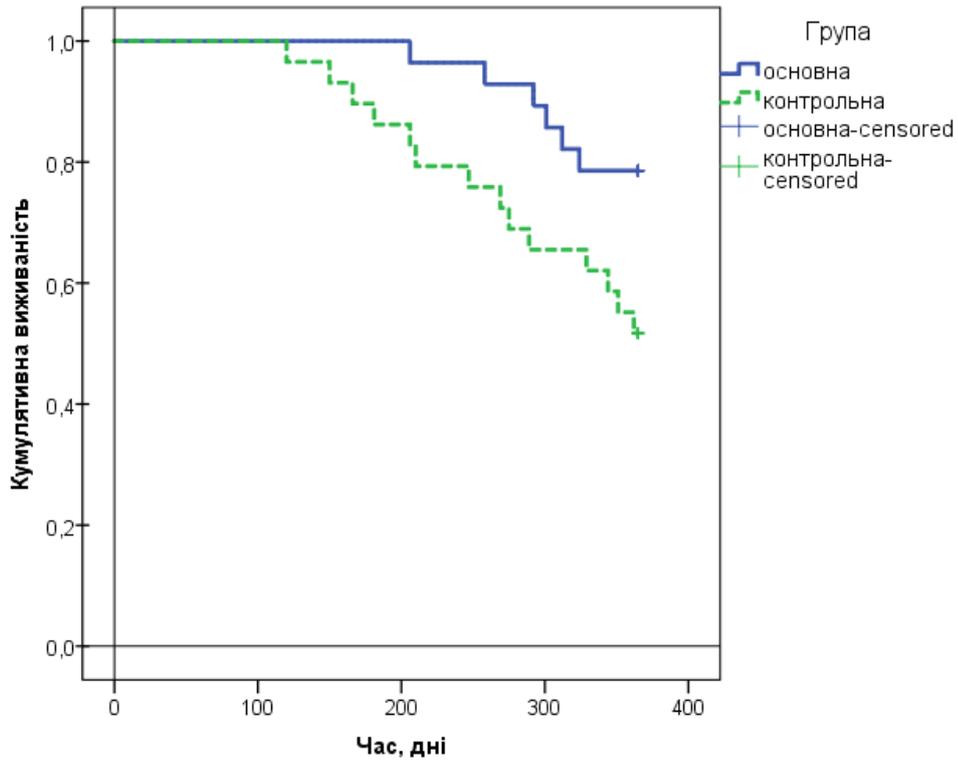


Рис. 15.4.1.1 – Кривые общей выживаемости в Группках, построенные с использованием метода Каплана – Мейера

Таблица 15.4.1.1 – Оценки средних значений времени выживания в Группках с учетом того, что данные цензурованы справа, так как продолжительность периода наблюдения составляла 365 дней.

Группа	Среднее арифметическое*			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% ДИ	
			НГ	ВГ
Основная	347,25	7,30	332,93	361,57
Контрольная	309,45	14,57	280,90	338,00
Объединенная	328,02	8,61	311,15	344,89

* Оценка ограничена наибольшим временем выживания, если она цензурована.

Таблица 15.4.1.2 – Результаты сравнения кривых выживаемости в Группах с использованием логрангового критерия

Статистический критерий	хи-квадрат	df	р-значения
Log Rank (Mantel-Cox)*	4,733	1	0,030
*Критерий проверки одинаковости распределений времени выживаемости для разных уровней фактора «Группа».			

Выводы.

1. Среднее арифметическое времени однолетней (365-дневной) общей выживаемости (оценка была ограничена наибольшим цензурированным временем выживания) составляло 347,5 сут в основной группе и 309,45 сут в контрольной группе, что свидетельствует в пользу превышающей эффективности лечения в основной группе.

2. Медиана выживаемости (когда исследуемое событие наступает у 50 % пациентов) не была достигнута ни в одной из групп.

3. По результатам сравнения кривых общей одногодичной (365-дневной) выживаемости в Группах с помощью логрангового критерия, однолетняя выживаемость в основной группе была статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой ($p = 0,030$), что превышает эффективность с применением препарата Доновит-ВС в сравнении с терапией без применения этого препарата.

15.4.2 Оценка эффективности по однолетней общей выживаемости по категориям «выживший»/«не выживший».

Также была оценена общая выживаемость за 365 дней с момента включения в исследование с использованием категориальной переменной с категориями «выживший»/«не выживший». Результаты анализа по этой переменной в группах и результаты сравнения групп с использованием точного критерия Фишера представлены в табл. 15.4.2.1. Графическая интерпретация приведена на рис. 15.4.2.1.

Таблица 15.4.2.1 – Результаты оценки общей однолетней выживаемости в группах по категориальной переменной с категориями «выживший»/ «не выживший»

Выживаемость за 365 дней	Основная группа n=28		Контрольная группа n=29		р-значения*
	n	%	n	%	
Выжил	22	78,6	15	51,7	0,052
Помер	6	21,4	14	48,3	
Всего	28	100,0	29	100,0	
* Вычислено при помощи точного критерия Фишера					

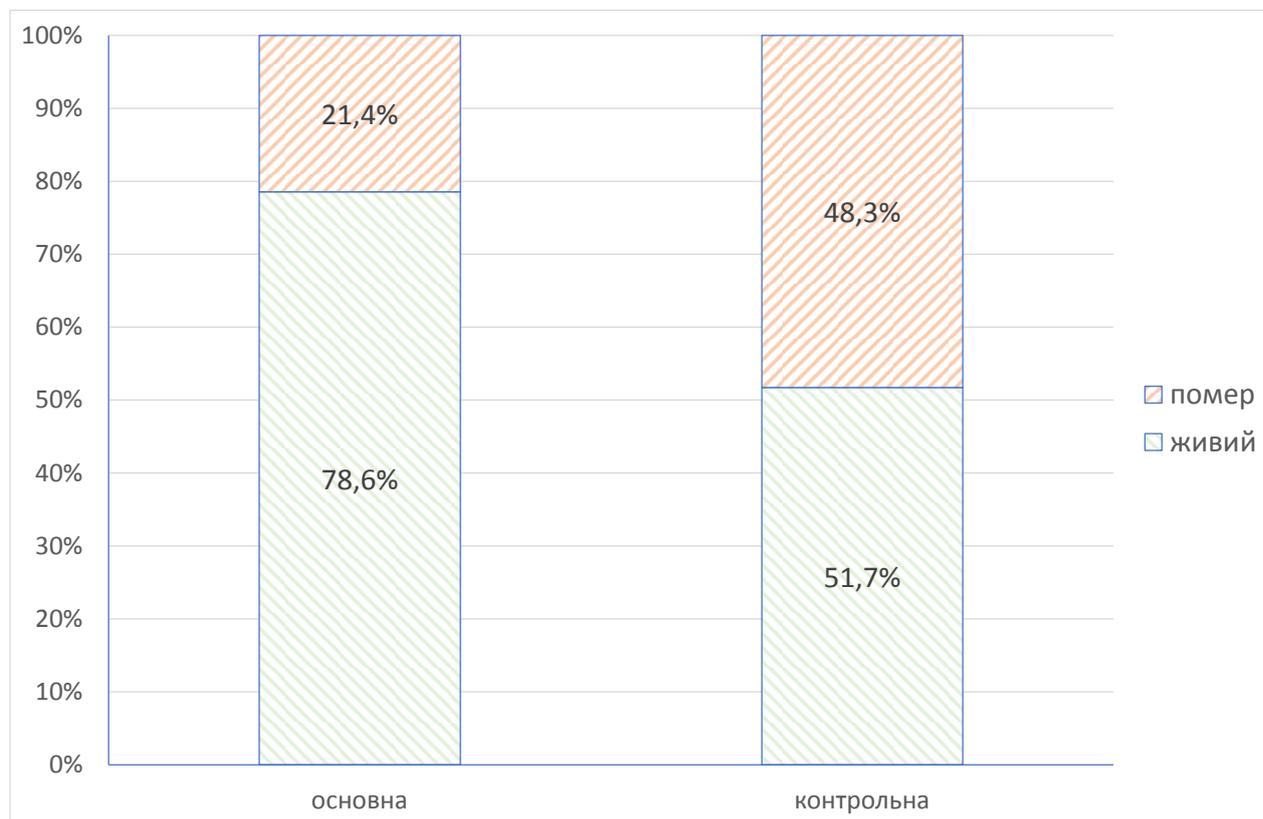


Рис. 15.4.2.1 – Графическая интерпретация одногодичной общей выживаемости в группах

Вывод. Общая одногодичная (365 дней) выживаемость пациентов в главной группе составила 78,6%, а в контрольной группе - 51,7%. Формально отличие между группами статистически незначительно ($p = 0,052$). Тем не менее, тот факт, что часть выживших [основная - контрольная] составляет 26,9%, свидетельствует в пользу превышения эффективности с использованием препарата Доновит-ВС – в сравнении с терапией без использования этого препарата.

15.4.3. Оценка эффективности одногодичной (12 мес.) безрецидивной выживаемости

Безрецидивная выживаемость - важная вторичный показатель эффективности. В своем анализе было включено 57 пациентов, из которых: 28 пациентов основной группы и 29 контрольной.

В качестве статистического инструмента были применены методы анализа выживаемости, а именно, построение кривых выживаемости, используя метод Каплана-Мейера (рис. 15.4.3.1), по оценке медианы выживаемости и сравнения кривых выживаемости с критерием Логранга (Таблица 15.4.3.2).

В течение указанного времени (12 месяцев) не было достигнуто медианы безрецидивной выживаемости (время, когда критическое событие будет происходить у 50% пациентов) в основной группе. Поэтому были оценены только средние значения безрецидивной выживаемости в обеих группах в течение этого периода, которые приведены в таблице. 15.4.1.1, а медиана выживаемости была оценена только для контрольной группы.

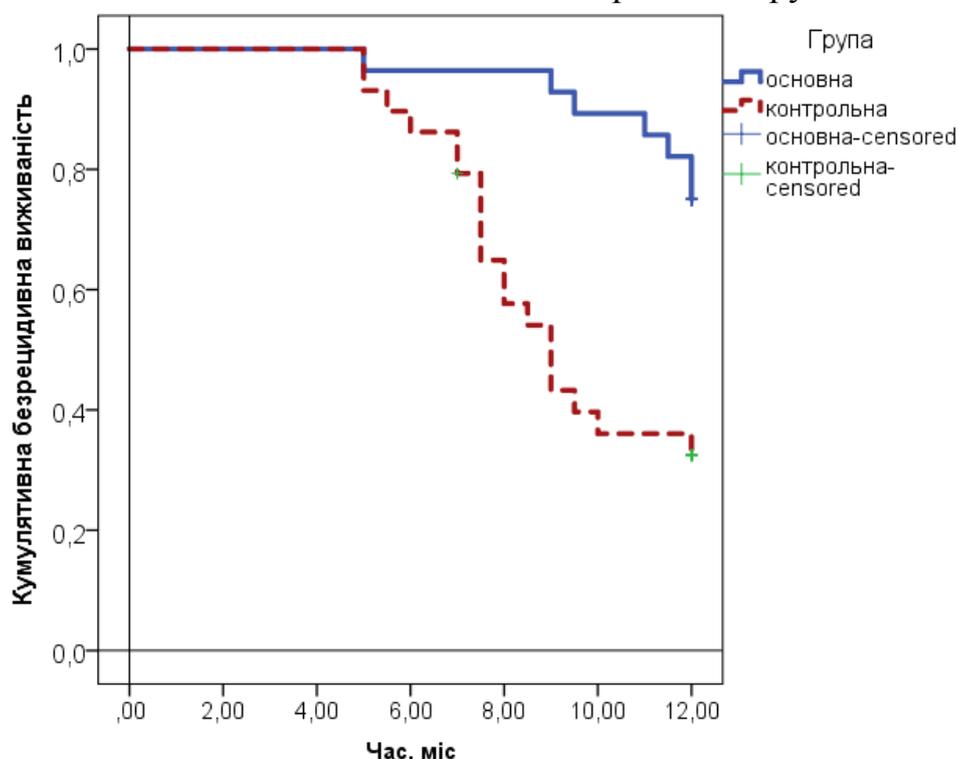


Рис. 15.4.3.1 – Кривые безрецидивной выживаемости в группах, построены с использованием метода Каплана – Мейера

Таблица 15.4.3.1 – Оценки средних значений времени безрецидивной выживаемости в группах с учетом того, что данные цензурирования справа, так как продолжительность периода наблюдения была 12 месяцев

Группа	Среднее арифметическое				Медиана выживаемости			
	Оценка	Стд. ошибка	95% ДИ		Оценка	Стд. ошибка	95% ДИ	
			НГ	ВГ			НГ	ВГ
Основная	11,5	0,3	10,9	12,1	-	-	-	-
Контрольная	9,2	0,5	8,3	10,1	9,0	0,6	7,7	10,3
Объединенная	10,3	0,3	9,7	11,0	-	-	-	-

* Оценка ограничена наибольшим временем выживания, если оно цензуровано.

Таблица 15.4.3.2 – Результаты сравнения кривых одногодичной безрецидивной выживаемости в группах с использованием логрангового критерия

Статистический критерий	хи-квадрат	df	р-значения
Log Rank (Mantel-Cox)	12,974	1	<0,001

Выводы.

1. Среднее арифметическое времени однолетней безрецидивной выживаемости пациентов (оценка была ограничена наибольшим цензурированным временем безрецидивной выживаемости пациентов, при условии 12-месячного наблюдения) составляло 11,5 мес. в основной группе и 9,2 лечение в основной группе.

2. Медиана однолетней безрецидивной выживаемости у основной группы отсутствовала, так как рецидив в течение исследования развился менее чем у 50% пациентов основной группы, а у контрольной группы медиана безрецидивной выживаемости составляла 9 месяцев.

3. По результатам сравнения кривых однолетней безрецидивной выживаемости в группах с помощью логрангового критерия, однолетняя безрецидивная выживаемость в основной группе была статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$), что позволяет сделать вывод о превышающей эффективности терапии с применением препарата Доновит- ВС в сравнении с терапией без применения этого препарата.

Результаты сравнительного анализа однолетней безрецидивной выживаемости с использованием категориальной переменной с категориями «Нет рецидива»/«Есть рецидив» приведены в табл. 15.4.3.3, а графическую интерпретацию – на рис. 15.4.3.1.

Таблица 15.4.3.3 – Результаты анализа 12-ти месячной безрецидивной выживаемости

Рецидив в продолжении 12 месяцев наблюдения	Основная Группа n=28		Контрольная Группа n=29		р-значения*
	n	%	n	%	
Нет рецидива	21	75,0	10	34,5	0,003
Есть рецидив	7	25,0	19	65,5	
Всего	28	100,0	29	100,0	

* Вычислено при помощи точного критерия Фишера

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

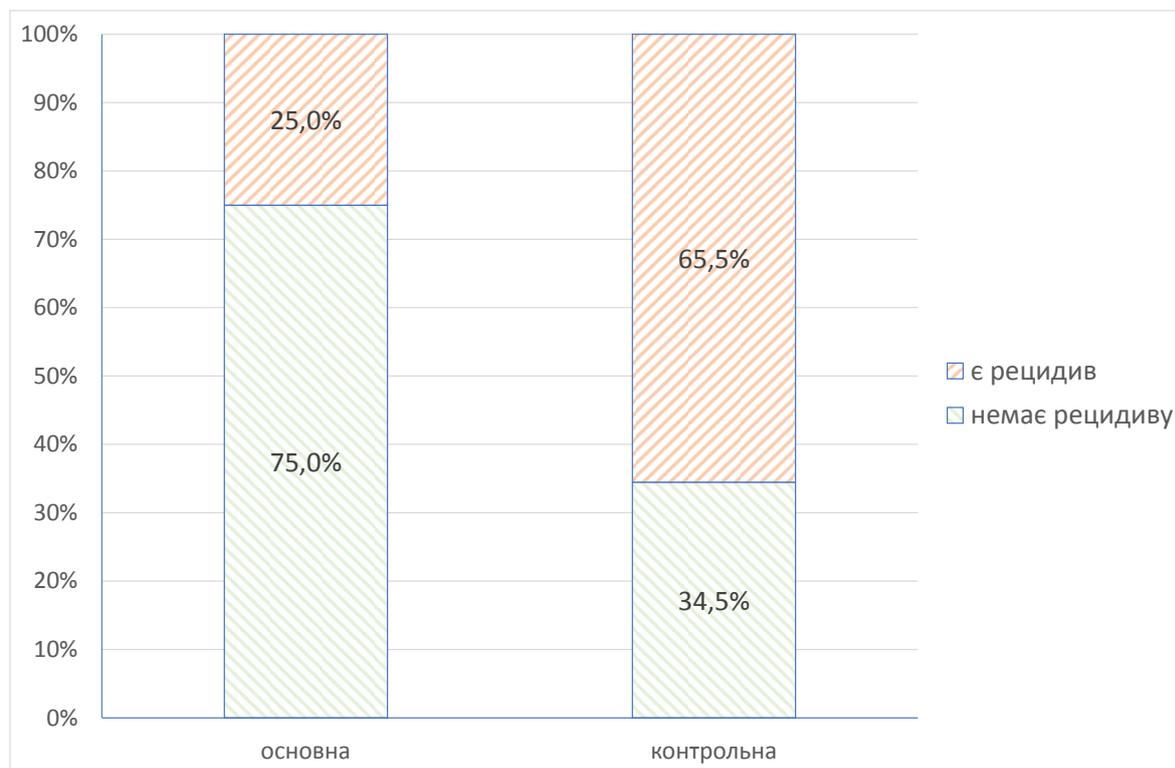


Рис. 15.4.3.1 – Графическая интерпретация 12-месячної безрецидивної виживаємості

Вывод. Безрецидивная однолетняя выживаемость пациентов у основной группы составила 75,0 %, а у контрольной группы - 34,5 %. Разница [Основная - Контрольная] составила 40,5 %. Отличия между группами статистически значимы ($p = 0,003$), что позволяет сделать вывод о превышающей эффективности терапии с применением препарата Доновит-ВС в сравнении с терапией без применения этого препарата.

15.4.4 Оценка эффективности по степени токсичности химиотерапии

Одной из второстепенных переменных в данном исследовании была степень проявления токсичности химиотерапии в процессе лечения. Предполагалось, что применение исследуемого препарата Доновит-ВС, на фоне химиотерапии, снизит частоту и выраженность токсических реакций, вызванных применением химиотерапевтических препаратов.

15.4.4.1 Анализ данных АД, ЧСС и температуры тела в динамике

Показатели гемодинамики, в процессе лечения, находились в пределах нормальных значений или незначительно отклонялись от нормы у пациентов обеих групп. Температура тела также не превышала 37,0°C у большинства

пациентов обеих групп на протяжении всего исследования, за исключением повышения температуры тыла у двух пациентов основной группы (РН =013 и РН = 032). Однако это повышение температуры было субфебрильным и оценено исследователем, как клинически незначимое. Результаты описательного анализа динамики данных параметров в процессах исследования, приведены в табл. 15.4.4.1.1 для основной группы и в табл. 15.4.4.1.2 для контрольной.

Таблица 15.4.4.1.1 – Результаты анализа динамики гемодинамических показателей и температуры тыла в основной группе

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
САТ, мм.рт.ст.	Визит 1 (скрининг)	28	123,86	124	13,74	100	170
	Визит 3 (день 90)	28	122,25	122,5	12,67	100	150
	Визит 4 (день 180)	25	121,60	120	14,34	95	150
	Визит 5 (день 270)	24	117,96	115,5	16,47	95	160
	Визит 6 (день 360)	19	117,89	120	16,78	90	170
ДАТ, мм.рт.ст.	Визит 1 (скрининг)	28	79,93	80	7,83	60	100
	Визит 3 (день 90)	28	80,46	80	8,98	60	100
	Визит 4 (день 180)	25	78,00	80	9,68	60	100
	Визит 5 (день 270)	24	77,50	80	9,56	60	90
	Визит 6 (день 360)	19	78,95	80	10,49	60	110
ЧСС, уд./МИН.	Визит 1 (скрининг)	28	73,93	72	12,65	50	100
	Визит 3 (день 90)	28	76,57	76	8,30	62	98
	Визит 4 (день 180)	25	70,04	72	10,10	50	88
	Визит 5 (день 270)	24	70,46	72	11,58	45	95
	Визит 6 (день 360)	19	73,32	75	9,56	52	90
Температура тела, °С	Визит 1 (скрининг)	28	36,55	36,6	0,18	36,2	37,2
	Визит 3 (день 90)	28	36,63	36,6	0,21	36,2	37,6
	Визит 4 (день 180)	25	36,56	36,6	0,11	36,2	36,6
	Визит 5 (день 270)	24	36,62	36,6	0,24	36,3	37,7
	Визит 6 (день 360)	19	36,57	36,6	0,09	36,2	36,6

Таблица 15.4.4.1.1 – Результаты анализа динамики гемодинамических показателей и температуры тела в контрольной группе

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
САТ, мм.рт.ст.	Визит 1 (скрининг)	29	123,45	120	14,21	85	160
	Визит 3 (день 90)	29	122,93	120	10,22	100	150
	Визит 4 (день 180)	21	116,67	120	13,35	80	140
	Визит 5 (день 270)	12	111,67	110	16,00	90	150
	Визит 6 (день 360)	6	105,83	102,5	9,70	95	120

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
ДАТ, мм.рт.ст.	Визит 1 (скрининг)	29	80,34	80	9,54	60	100
	Визит 3 (день 90)	29	80,17	80	6,88	60	90
	Визит 4 (день 180)	21	77,38	80	7,68	60	90
	Визит 5 (день 270)	12	73,75	75	9,32	60	90
	Визит 6 (день 360)	6	69,17	70	8,01	60	80
ЧСС, уд./МИН.	Визит 1 (скрининг)	29	75,97	72	12,37	57	110
	Визит 3 (день 90)	29	76,52	76	9,45	58	96
	Визит 4 (день 180)	21	69,52	70	9,66	50	90
	Визит 5 (день 270)	12	70,92	72	5,16	60	80
	Визит 6 (день 360)	6	72,83	72	2,04	72	77
Температура тела, °С	Визит 1 (скрининг)	29	36,56	36,6	0,35	35,5	38,0
	Визит 3 (день 90)	29	36,54	36,6	0,15	36,0	36,6
	Визит 4 (день 180)	21	36,56	36,6	0,10	36,3	36,6
	Визит 5 (день 270)	12	36,60	36,6	0,09	36,4	36,8
	Визит 6 (день 360)	6	36,60	36,6	Н/Д	36,6	36,6

Вывод. Как видно из проведенного анализа, характеристики гемодинамики в большинстве случаев не изменялись в процессе наблюдения в обеих исследуемых группах пациентов. Были отмечены незначительные колебания артериального давления, частоты сердечных сокращений и температуры тела на различных этапах наблюдения, однако они не были клинически значимыми. Это свидетельствует об отсутствии негативного влияния проводимой терапии на показатели гемодинамики и температуру тела.

15.4.4.2 Анализ динамики показателей общего анализа крови

Общий анализ крови проводился во время скрининга (В1), и затем на визитах: В3, В4, В5 и В6.

Результаты анализа динамики показателей общего анализа крови приведены в табл. 15.4.4.2.1 для пациентов основной группы и в табл.15.4.4.2.2 для пациентов контрольной.

Таблица 15.4.4.2.1 - Динамика показателей общего анализа крови в процессе исследования у пациентов основной группы

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	Визит 1 (скрининг)	28	6,31	6,6	2,48	2,4	14
	Визит 3 (день 90)	28	4,93	4,65	2,34	2,5	13,27
	Визит 4 (день 180)	26	5,15	4,1	3,55	2	18,6
	Визит 5 (день 270)	24	5,17	4,6	2,46	2,5	11,6
	Визит 6 (день 360)	20	5,11	4,5	2,37	1,7	9,3

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	Визит 1 (скрининг)	28	4,54	4,57	0,43	3,74	5,38
	Визит 3 (день 90)	28	4,28	4,28	0,54	3,16	5,22
	Визит 4 (день 180)	26	4,14	4,17	0,59	2,49	5,48
	Визит 5 (день 270)	24	4,18	4,1	0,75	2,63	5,5
	Визит 6 (день 360)	20	4,25	4,32	0,72	2,96	5,87
Гематокрит, %	Визит 1 (скрининг)	28	38,66	38,7	7,28	4,5	45,3
	Визит 3 (день 90)	28	39,65	39,9	4,64	30,5	47,6
	Визит 4 (день 180)	26	38,99	39,05	4,96	26	49,3
	Визит 5 (день 270)	24	39,50	38,55	6,29	28,2	49,6
	Визит 6 (день 360)	20	39,00	39,55	5,55	30,6	51,5
Гемоглобин, г/л	Визит 1 (скрининг)	28	133,96	131	13,61	107	160
	Визит 3 (день 90)	28	133,46	132,5	13,13	112	156
	Визит 4 (день 180)	26	128,38	129,5	15,32	89	156
	Визит 5 (день 270)	24	129,33	129,5	22,10	86	177
	Визит 6 (день 360)	20	127,25	123,5	20,34	89	158
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	Визит 1 (скрининг)	28	209,25	193	52,80	137	312
	Визит 3 (день 90)	28	170,32	176	65,10	46	292
	Визит 4 (день 180)	26	156,96	159	56,63	51	259
	Визит 5 (день 270)	24	184,50	171,5	61,30	95	352
	Визит 6 (день 360)	20	197,70	198,5	75,97	90	430
Нейтрофилы, %	Визит 1 (скрининг)	28	70,18	69,55	10,86	47,7	86,3
	Визит 3 (день 90)	28	69,05	68,9	8,72	54,9	91,4
	Визит 4 (день 180)	26	66,07	63,9	10,06	49,9	90,8
	Визит 5 (день 270)	24	69,97	71,85	14,83	39,2	89,8
	Визит 6 (день 360)	20	68,74	67,2	12,45	48,3	94,3
Лимфоциты, %	Визит 1 (скрининг)	28	22,20	19,6	9,23	8	42
	Визит 3 (день 90)	28	23,20	24,2	8,35	5	37,8
	Визит 4 (день 180)	26	26,08	27,65	10,02	5	45
	Визит 5 (день 270)	24	21,05	20,5	11,12	5	46
	Визит 6 (день 360)	20	23,17	22,5	9,91	6	45
Моноцит, %	Визит 1 (скрининг)	28	6,07	5	3,09	2	14
	Визит 3 (день 90)	28	6,43	6	2,43	2	11
	Визит 4 (день 180)	26	7,30	6,5	2,78	3	16
	Визит 5 (день 270)	24	6,17	6	2,65	2	12
	Визит 6 (день 360)	20	6,40	7	2,11	2	10
Эозинофилы, %	Визит 1 (скрининг)	28	1,82	1	1,85	0	8
	Визит 3 (день 90)	28	1,86	1	1,90	0	6
	Визит 4 (день 180)	26	1,95	1,5	2,06	0	10
	Визит 5 (день 270)	24	1,29	1	1,40	0	5

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
	Визит 6 (день 360)	20	1,40	1	1,19	0	4
Базофилы, %	Визит 1 (скрининг)	28	0,18	0	0,48	0	2
	Визит 3 (день 90)	28	0,21	0	0,50	0	2
	Визит 4 (день 180)	26	0,12	0	0,33	0	1
	Визит 5 (день 270)	24	0,08	0	0,28	0	1
	Визит 6 (день 360)	20	0,00	0	нд	0	0
СОЕ, мм/год	Визит 1 (скрининг)	28	14,79	12,5	11,63	1	61
	Визит 3 (день 90)	28	13,21	11,5	10,44	2	49
	Визит 4 (день 180)	26	12,62	10	8,92	2	45
	Визит 5 (день 270)	24	16,92	12,5	19,16	2	75
	Визит 6 (день 360)	20	13,60	7	15,72	1	65

Таблица 15.4.4.2.2 – Динамика показателей общего анализа крови в процессе исследования у пациентов контрольной группы

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	Визит 1 (скрининг)	29	6,68	6,4	2,43	2,7	12,2
	Визит 3 (день 90)	29	4,96	4,2	2,35	2,2	12,6
	Визит 4 (день 180)	21	5,18	4,3	2,50	1,6	10,8
	Визит 5 (день 270)	12	5,32	5,2	2,42	2,2	10,3
	Визит 6 (день 360)	9	4,00	3,9	1,21	2,3	6,2
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	Визит 1 (скрининг)	29	4,57	4,54	0,51	3,77	5,85
	Визит 3 (день 90)	29	4,46	4,43	0,56	3,48	5,87
	Визит 4 (день 180)	21	4,39	4,48	0,76	2,66	5,65
	Визит 5 (день 270)	12	4,36	4,34	0,69	3,37	5,65
	Визит 6 (день 360)	9	4,18	4,3	0,86	2,67	5,38
Гематокрит, %	Визит 1 (скрининг)	29	40,97	41,2	4,15	33,2	50
	Визит 3 (день 90)	29	40,12	39,7	4,54	33,2	51,7
	Визит 4 (день 180)	21	40,26	40,6	6,65	25,5	51,6
	Визит 5 (день 270)	12	40,28	40,85	4,69	31,8	50,5
	Визит 6 (день 360)	9	38,90	40,9	6,43	26,7	47,6
Гемоглобин, г/л	Визит 1 (скрининг)	29	135,86	137	15,98	100	169
	Визит 3 (день 90)	29	136,28	134	16,06	109	171
	Визит 4 (день 180)	21	135,86	139	20,56	95	173
	Визит 5 (день 270)	12	135,25	138	18,48	103	169
	Визит 6 (день 360)	9	129,22	136	18,44	95	153
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	Визит 1 (скрининг)	29	186,48	177	56,48	112	333
	Визит 3 (день 90)	29	174,59	170	58,08	35	325
	Визит 4 (день 180)	21	163,86	164	50,59	47	248

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
	Визит 5 (день 270)	12	136,42	139,5	46,46	70	225
	Визит 6 (день 360)	9	162,00	163	42,80	103	222
Нейтрофилы, %	Визит 1 (скрининг)	29	71,29	69,7	10,55	52,9	89,8
	Визит 3 (день 90)	29	64,20	64,4	10,89	38,9	85,3
	Визит 4 (день 180)	21	66,99	65,2	9,25	48,8	83,9
	Визит 5 (день 270)	12	65,87	70,65	12,39	35,9	77,6
	Визит 6 (день 360)	9	62,23	66,1	13,76	36,6	77,9
Лимфоциты, %	Визит 1 (скрининг)	29	22,47	23	9,56	8	40,2
	Визит 3 (день 90)	29	27,41	25	10,00	10	53,8
	Визит 4 (день 180)	21	24,04	24	8,83	7	38,5
	Визит 5 (день 270)	12	26,18	24	9,81	15,7	47
	Визит 6 (день 360)	9	29,08	23	11,57	19	52
Моноциты, %	Визит 1 (скрининг)	29	6,34	5	2,76	3	12
	Визит 3 (день 90)	29	6,79	7	3,13	2	16
	Визит 4 (день 180)	21	6,19	6	2,32	1	9
	Визит 5 (день 270)	12	5,50	5	3,29	1	13
	Визит 6 (день 360)	9	7,44	7	2,19	5	12
Эозинофилы, %	Визит 1 (скрининг)	29	1,97	1	4,66	0	25
	Визит 3 (день 90)	29	2,00	2	2,04	0	11
	Визит 4 (день 180)	21	1,48	1	1,36	0	6
	Визит 5 (день 270)	12	1,67	1	1,56	0	5
	Визит 6 (день 360)	9	1,89	2	1,54	0	5
Базофилы, %	Визит 1 (скрининг)	29	0,14	0	0,35	0	1
	Визит 3 (день 90)	29	0,20	0	0,48	0	2
	Визит 4 (день 180)	21	0,19	0	0,51	0	2
	Визит 5 (день 270)	12	0,08	0	0,29	0	1
	Визит 6 (день 360)	9	0,11	0	0,33	0	1
СОЕ, мм/год	Визит 1 (скрининг)	29	15,38	10	13,98	1	63
	Визит 3 (день 90)	29	9,55	9	6,68	2	26
	Визит 4 (день 180)	21	11,86	7	13,93	2	55
	Визит 5 (день 270)	12	9,08	6	6,84	3	23
	Визит 6 (день 360)	9	14,89	13	11,01	5	40

Учитывая важность уровней лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов и других показателей общего анализа крови, в связи с влиянием ХТ, на рис. 15.4.4.2.1 –15.4.4.2.4 приведена графическая интерпретация динамики средних значений некоторых показателей. Однако следует отметить, что в связи с выбыванием пациентов в ходе исследования, приведенные графики несколько смещены из-за неполных данных на последних визитах.

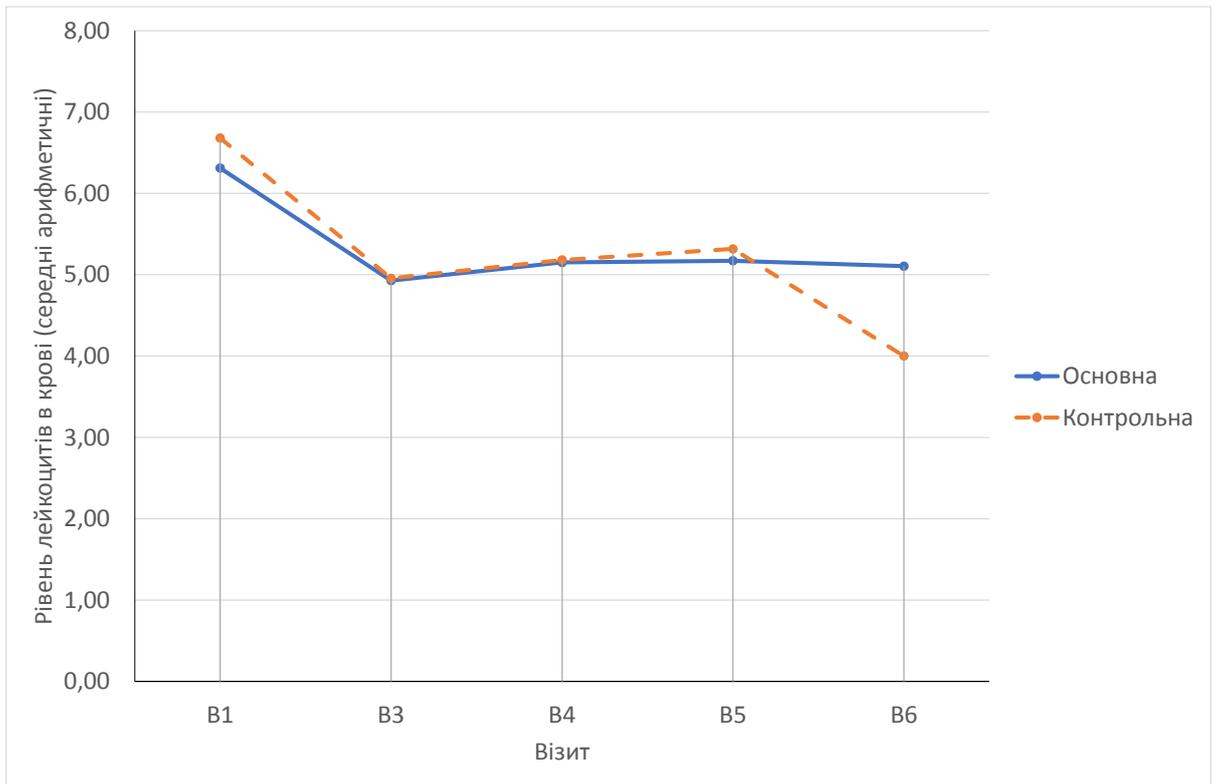


Рис. 15.4.4.2.1 – Динамика урвня лейкоцитов в групах

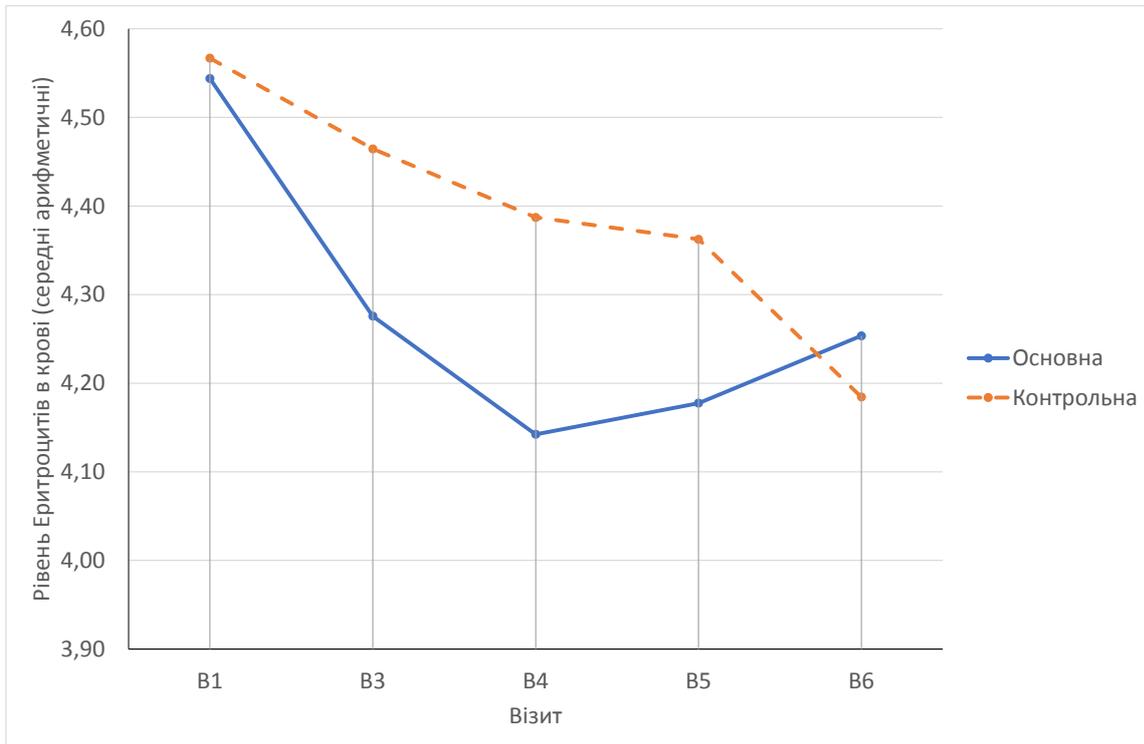


Рис. 15.4.4.2.2 – Динамика урвня еритроцитов у групах

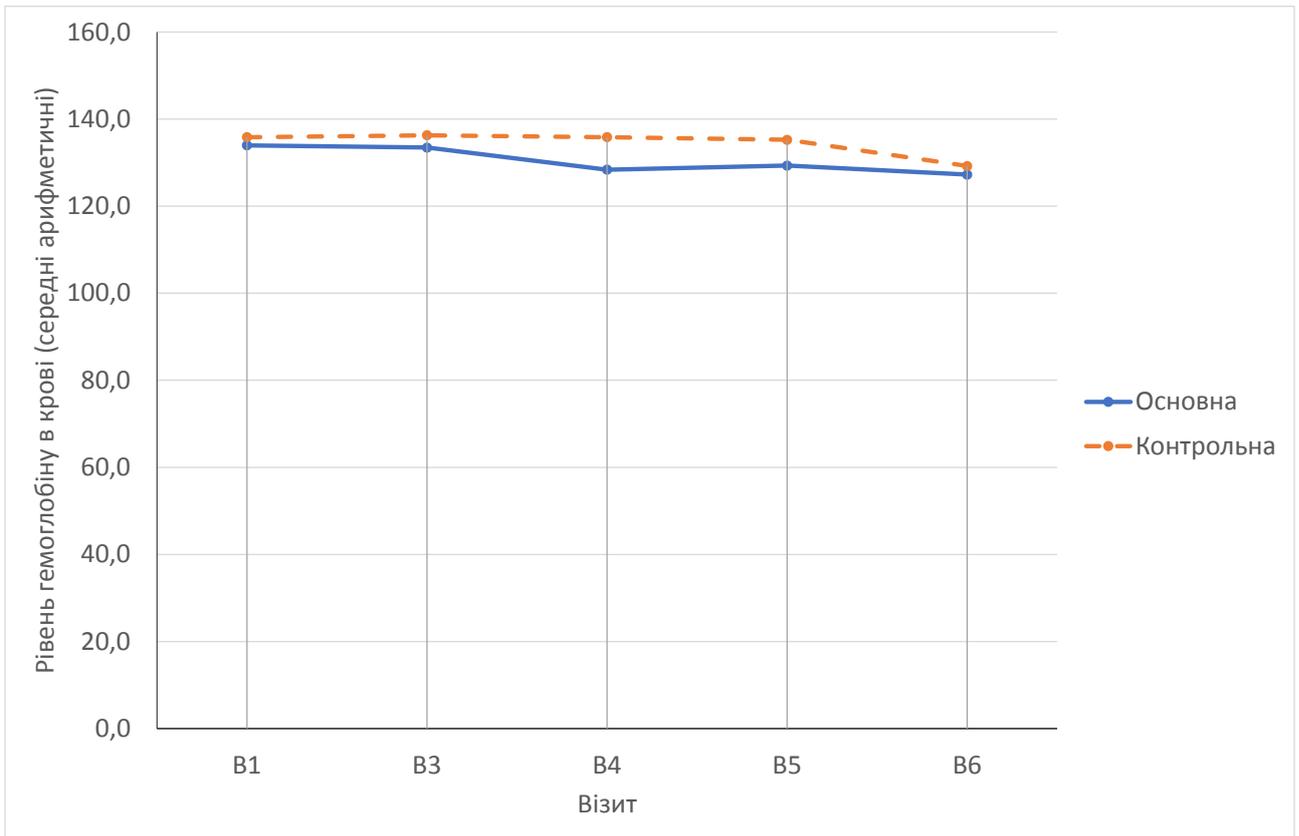


Рис. 15.4.4.2.3 – Динамика урвня гемоглобина в групах

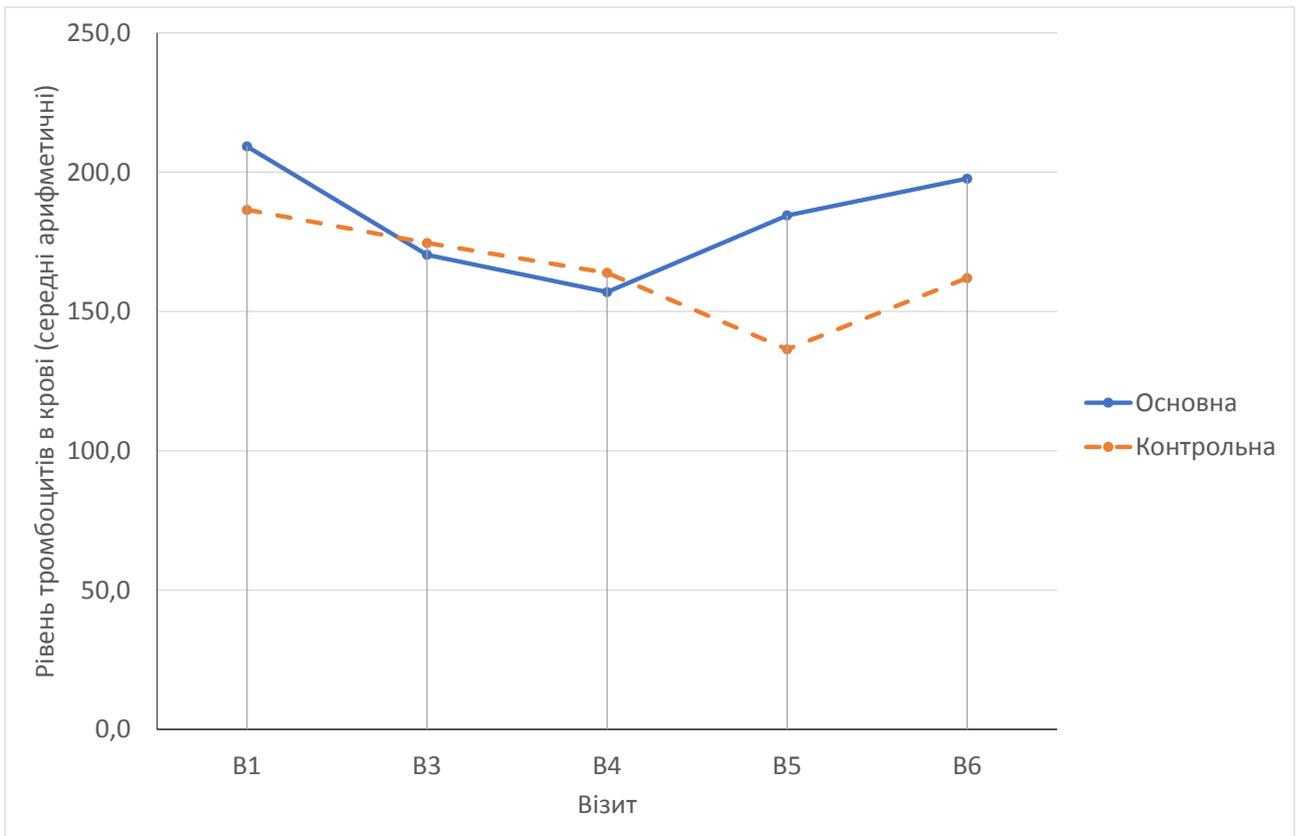


Рис. 15.4.4.2.4 – Динамика урвня тромбоцитов в групах

Как видно из рисунков, у пациентов обеих групп отмечалось некоторое снижение уровня лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Данные изменения отвечали профилю токсичности химиотерапевтических препаратов, применявшихся и свидетельствуют о негативном действии химиопрепаратов на кроветворную систему.

Для оценки различий между группами на визитах В3, В4, В5 и В6 было проведено сравнение групп с помощью ковариационного анализа (ANCOVA). Это связано с тем, что исходная однородность групп могла быть нарушена из-за выбывания пациентов в процессе исследования и, путем введения в модель ковариационного анализа выходных значений в качестве ковариата, происходила информационная коррекция исходной неоднородности.

Модель ковариационного анализа была следующей: зависимая Переменная – значение анализируемого Показателя на соответствующем визите (В3 – В6); фактор «группа» - фиксированный {уровни: «Основная» и «Контрольная»}; ковариата – значение соответствующего Показателя к моменту включения в исследование с последующим применением контрастного анализа для сравнения групп (простые контрасты; уровень «Контрольная» = референтный). Результаты анализа приведены в Приложении Г, табл. Г.4. Результаты проверки нормальности распределения остатков ANCOVA приведены в Приложении Г, табл. Г.5. Для тех зависимых переменных, остатки которых были распределены не нормально, было проведено ANCOVA на рангах (Приложение Г, табл. Г.6). Результаты контрастного анализа некоторых показателей общего анализа крови приведены в табл. 15.4.4.2.3.

Таблица 15.4.4.2.3 – Результаты сравнения групп по показателям общего анализа крови на визитах В3, В4, В5 и В6 с использованием простых контрастов

Параметр	Контрасты	Оценка контраста	Значения по гипотезе	Разница (оценена - гипотеза)	Стд. ошибка	р-значения
Ранги «Лейкоциты для В3»	«Основная » относительно «Контрольная »	0,471	0	0,471	4,121	0,910
Ранги «Лейкоциты для В4»	«Основная » относительно «Контрольная »	-1,915	0	-1,915	4,039	0,638
Ранги «Лейкоциты для В5»	«Основная » относительно «Контрольная »	-1,211	0	-1,211	3,838	0,754

Параметр	Контрасты	Оценка контраста	Значения по гипотезе	Разница (оценена - гипотеза)	Стд. ошибка	р-значения
Ранги «Лейкоциты» для В6	«Основная » относительно «Контрольная »	1,179	0	1,179	0,856	0,180
Ранги «Гемоглобин» для В3	«Основная » относительно «Контрольная »	-2,065	0	-2,065	3,613	0,570
Ранги «Гемоглобин» для В4	«Основная » относительно «Контрольная »	-4,425	0	-4,425	4,544	0,335
Ранги «Гемоглобин» для В5	«Основная » относительно «Контрольная »	-1,832	0	-1,832	5,966	0,761
Ранги «Гемоглобин» для В6	«Основная » относительно «Контрольная »	-0,968	0	-0,968	7,560	0,899
Ранги «Тромбоциты» для В3	«Основная » относительно «Контрольная »	-9,676	0	-9,676	16,464	0,559
Ранги «Тромбоциты» для В4	«Основная » относительно «Контрольная »	-13,229	0	-13,229	15,733	0,405
Ранги «Тромбоциты» для В5	«Основная » относительно «Контрольная »	32,415	0	32,415	17,266	0,069
Ранги «Тромбоциты» для В6	«Основная » относительно «Контрольная »	18,709	0	18,709	27,622	0,504
Ранги «Эритроциты» для В3	«Основная » относительно «Контрольная »	-0,175	0	-0,175	0,128	0,176
Ранги «Эритроциты» для В4	«Основная » относительно «Контрольная »	-6,835	0	-6,835	3,492	0,057
Ранги «Эритроциты» для В5	«Основная » относительно «Контрольная »	-0,157	0	-0,157	0,230	0,499
Ранги «Эритроциты» для В6	«Основная » относительно «Контрольная »	0,000	0	0,000	0,272	0,999

Параметр	Контрасты	Оценка контраста	Значения по гипотезе	Разница (оценена - гипотеза)	Стд. ошибка	р-значения
Ранги «Нейтрофилы» для В3	«Основная » относительно «Контрольная »	5,319*	0	5,319	2,359	0,028
Ранги «Нейтрофилы для В4»	«Основная » относительно «Контрольная »	-2,161	0	-2,161	3,790	0,571
Ранги «Нейтрофилы» для В5	«Основная » относительно «Контрольная »	4,711	0	4,711	4,839	0,337
Ранги «Нейтрофилы» для В6	«Основная » относительно «Контрольная »	7,614	0	7,614	5,379	0,169
Ранги «Лимфоциты» для В3	«Основная » относительно «Контрольная »	-4,064	0	-4,064	2,030	0,050
Ранги «Лимфоциты» для В4	«Основная » относительно «Контрольная »	2,488	0	2,488	2,693	0,360
Ранги «Лимфоциты» для В5	«Основная » относительно «Контрольная »	-5,176	0	-5,176	3,716	0,173
Ранги «Лимфоциты» для В6	«Основная » относительно «Контрольная »	-7,031	0	-7,031	4,247	0,110
Ранги «СОЕ для В3»	«Основная » относительно «Контрольная »	3,853	0	3,853	2,056	0,066
Ранги «СОЕ для В4»	«Основная » относительно «Контрольная »	6,451	0	6,451	3,734	0,091
Ранги «СОЕ для В5»	«Основная » относительно «Контрольная »	3,992	0	3,992	3,686	0,287
Ранги «СОЕ для В6»	«Основная » относительно «Контрольная »	-2,867	0	-2,867	3,433	0,411
* Данный контраст есть статистически существенным при уровне значимости 0,05.						

Согласно протоколу исследования было выполнено сравнение групп на визитах по соответствию лабораторных характеристик общего анализа крови обычным значениям. Результаты представлены в табл. 15.4.4.2.4.

Таблица 15.4.4.2.4 – Сравнение групп по соответствию обычному значению лабораторных характеристик общего анализа крови на каждом визите

Переменная	Визит	Соответствие норме / статистический показатель	Основная		Контрольная		р-значения ^{а)}
			п	%	п	%	
Лейкоциты	В1	Норма	20	71,4	23	79,3	0,550
		Клин. незначительное откл. от нормы	8	28,6	6	20,7	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Лейкоциты	В3	Норма	15	53,6	19	65,5	0,701
		Клин. незначительное откл. от нормы	12	42,9	9	31,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	1	3,4	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Лейкоциты	В4	Норма	15	57,7	13	61,9	0,644
		Клин. незначительное откл. от нормы	10	38,5	6	28,6	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,8	2	9,5	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Лейкоциты	В5	Норма	14	58,3	8	66,7	0,096
		Клин. незначительное откл. от нормы	10	41,7	2	16,7	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	2	16,7	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Лейкоциты	В6	Норма	12	60,0	5	55,6	0,369
		Клин. незначительное откл. от нормы	7	35,0	2	22,2	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	5,0	2	22,2	
		Всего	20	100,0	9	100,0	
Эритроциты	В1	Норма	22	78,6	20	69,0	0,550
		Клин. незначительное откл. от нормы	6	21,4	9	31,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Эритроциты	В3	Норма	19	67,9	20	69,0	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	9	32,1	9	31,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	

Эритроциты	В4	Норма	18	69,2	13	61,9	0,758
		Клин. незначительное откл. от нормы	8	30,8	8	38,1	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Эритроциты	В5	Норма	13	54,2	8	66,7	0,721
		Клин. незначительное откл. от нормы	11	45,8	4	33,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Эритроциты	В6	Норма	13	65,0	5	55,6	0,694
		Клин. незначительное откл. от нормы	7	35,0	4	44,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	20	100	9	100	
Гематокрит	В1	Норма	27	96,4	29	100,0	0,491
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Гематокрит	В3	Норма	25	89,3	27	93,1	0,670
		Клин. незначительное откл. от нормы	3	10,7	2	6,9	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Гематокрит	В4	Норма	23	88,5	17	81,0	0,684
		Клин. незначительное откл. от нормы	3	11,5	4	19,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	26	100	21	100	
Гематокрит	В5	Норма	20	83,3	9	75,0	0,664
		Клин. незначительное откл. от нормы	4	16,7	3	25,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	24	100	12	100	
Гематокрит	В6	Норма	15	75,0	7	77,8	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	5	25,0	2	22,2	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	20	100	9	100	
Гемоглобин	В1	Норма	23	82,1	22	75,9	0,747
		Клин. незначительное откл. от нормы	5	17,9	7	24,1	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Гемоглобин	В3	Норма	21	75,0	17	58,6	0,263
		Клин. незначительное откл. от нормы	7	25,0	12	41,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

		Всего	28	100	29	100	
Гемоглобин	B4	Норма	17	65,4	14	66,7	0,378
		Клин. незначительное откл. от нормы	8	30,8	4	19,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,8	3	14,3	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Гемоглобин	B5	Норма	11	45,8	7	58,3	0,659
		Клин. незначительное откл. от нормы	10	41,7	5	41,7	
		Клин. незначительное откл. от нормы	3	12,5	0	0,0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Гемоглобин	B6	Норма	11	55,0	6	66,7	0,844
		Клин. незначительное откл. от нормы	7	35,0	2	22,2	
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	10,0	1	11,1	
		Всего	20	100,0	9	100,0	
Тромбоциты	B1	Норма	18	64,3	12	41,4	0,113
		Клин. незначительное откл. от нормы	10	35,7	17	58,6	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Тромбоциты	B3	Норма	12	42,9	14	48,3	0,839
		Клин. незначительное откл. от нормы	14	50,0	14	48,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,1	1	3,4	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Тромбоциты	B4	Норма	9	34,6	9	42,9	0,586
		Клин. незначительное откл. от нормы	13	50,0	11	52,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	4	15,4	1	4,8	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Тромбоциты	B5	Норма	11	45,8	2	16,7	0,066
		Клин. незначительное откл. от нормы	12	50,0	7	58,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	4,2	3	25,0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Тромбоциты	B6	Норма	10	50,0	3	33,3	0,378
		Клин. незначительное откл. от нормы	8	40,0	6	66,7	
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	10,0	0	0,0	
		Всего	20	100,0	9	100,0	
Нейтрофилы	B1	Норма	17	60,7	16	55,2	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	11	39,3	12	41,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	3,4	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Нейтрофилы	B3	Норма	18	64,3	18	62,1	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	9	32,1	10	34,5	

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	1	3,4	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Нейтрофилы	B4	Норма	21	80,8	14	66,7	0,300
		Клин. незначительное откл. от нормы	4	15,4	7	33,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,8	0	0,0	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Нейтрофилы	B5	Норма	9	37,5	5	41,7	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	15	62,5	7	58,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	24	100	12	100	
Нейтрофилы	B6	Норма	13	65,0	4	44,4	0,592
		Клин. незначительное откл. от нормы	6	30,0	5	55,6	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	5,0	0	0,0	
		Всего	20	100,0	9	100,0	
Лимфоциты	B1	Норма	12	42,9	18	62,1	0,298
		Клин. незначительное откл. от нормы	15	53,6	10	34,5	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	1	3,4	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Лимфоциты	B3	Норма	19	67,9	18	62,1	0,576
		Клин. незначительное откл. от нормы	8	28,6	11	37,9	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	0	0,0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Лимфоциты	B4	Норма	18	69,2	15	71,4	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	6	23,1	5	23,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,7	1	4,8	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Лимфоциты	B5	Норма	12	50,0	7	58,3	0,870
		Клин. незначительное откл. от нормы	10	41,7	5	41,7	
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	8,3	0	0,0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Лимфоциты	B6	Норма	11	55,0	7	77,8	0,598
		Клин. незначительное откл. от нормы	8	40,0	2	22,2	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	5,0	0	0,0	
		Всего	20	100,0	9	100,0	
Моноциты	B1	Норма	25	89,3	27	93,1	0,670
		Клин. незначительное откл. от нормы	3	10,7	2	6,9	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Моноциты	B3	Норма	28	100,0	26	89,7	0,237

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	3	10,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Моноциты	B4	Норма	24	92,3	20	95,2	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,7	1	4,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	26	100	21	100	
Моноциты	B5	Норма	22	91,7	11	91,7	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	8,3	1	8,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	24	100	12	100	
Моноциты	B6	Норма	19	95,0	8	88,9	0,532
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	5,0	1	11,1	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	20	100	9	100	
Эозинофилы	B1	Норма	27	96,4	27	93,1	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	1	3,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	3,4	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Эозинофилы	B3	Норма	26	92,9	28	96,6	0,362
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,1	0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	3,4	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Эозинофилы	B4	Норма	25	96,2	20	95,2	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,8	1	4,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	26	100	21	100	
Эозинофилы	B5	Норма	24	100	12	100	Н/Д
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	24	100	12	100	
Эозинофилы	B6	Норма	20	100	9	100	Н/Д
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	20	100	9	100	
Базофилы	B1	Норма	27	96,4	29	100,0	0,491
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Базофилы	В3	Норма	27	96,4	28	96,6	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	1	3,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Базофилы	В4	Норма	26	100,0	20	95,2	0,447
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	4,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	26	100	21	100	
Базофилы	В5	Норма	24	100	12	100	Н/Д
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	24	100	12	100	
Базофилы	В6	Норма	20	100	9	100	Н/Д
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	20	100	9	100	
СОЕ	В1	Норма	14	50,0	17	58,6	0,339
		Клин. незначительное откл. от нормы	12	42,9	8	27,6	
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,1	4	13,8	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
СОЕ	В3	Норма	19	67,9	24	82,8	0,257
		Клин. незначительное откл. от нормы	7	25,0	5	17,2	
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,1	0	0,0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
СОЕ	В4	Норма	18	69,2	15	75,0	0,402
		Клин. незначительное откл. от нормы	6	23,1	2	10,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,7	3	15,0	
		Всего	26	100,0	20	100,0	
СОЕ	В5	Норма	15	62,5	9	75,0	0,482
		Клин. незначительное откл. от нормы	5	20,8	3	25,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	4	16,7	0	0,0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
СОЕ	В6	Норма	14	70,0	4	44,4	0,360
		Клин. незначительное откл. от нормы	4	20,0	4	44,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	10,0	1	11,1	
		Всего	20	100,0	9	100,0	

Дополнительно было проанализировано наличие лейкоцитопении и тромбоцитопении. Лейкоцитопения определялась как количество лейкоцитов в крови $< 4,0 \times 10^9$ кл/л. Тромбоцитопения определялась, если количество тромбоцитов в крови составляло $< 100 \times 10^9$ кл/л. Результаты сравнительного анализа наличия лейкоцитопении и тромбоцитопении приведены в табл. 15.4.4.2.5.

Таблица 15.4.4.2.5 – Сравнительный анализ наличия лейкоцитопении и тромбоцитопении в группах по визитам

Переменная	Визит	Соответствие норме / статистический показатель	Основная		Контрольная		р-значе- -ния ^{а)}
			n	%	n	%	
Лейкоцито- пения	B1	Лейкоцитопения	7	25,0	2	6,9	0,079
		Нет лейкоцитопении	21	75,0	27	93,1	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Лейкоцито- пения	B3	Лейкоцитопения	13	46,4	12	41,4	0,792
		Нет лейкоцитопении	15	53,6	17	58,6	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Лейкоцито- пения	B4	Лейкоцитопения	12	46,2	7	33,3	0,551
		Нет лейкоцитопении	14	53,8	14	66,7	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Лейкоцито- пения	B5	Лейкоцитопения	8	33,3	4	33,3	1,000
		Нет лейкоцитопении	16	66,7	8	66,7	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Лейкоцито- пения	B6	Лейкоцитопения	7	35,0	5	55,6	0,422
		Нет лейкоцитопении	13	65,0	4	44,4	
		Всего	20	100,0	9	100,0	
Тромбоци- топения	B1	Тромбоцитопения	0	0	0	0	Н/Д
		Нет тромбоцитопении	28	100	29	100	
		Всего	28	100	29	100	
Тромбоци- топения	B3	Тромбоцитопения	3	10,7	1	3,4	0,352
		Нет тромбоцитопении	25	89,3	28	96,6	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Тромбоци- топения	B4	Тромбоцитопения	4	15,4	1	4,8	0,362
		Нет тромбоцитопении	22	84,6	20	95,2	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Тромбоци- топения	B5	Тромбоцитопения	1	4,2	3	25,0	0,098
		Нет тромбоцитопении	23	95,8	9	75,0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Тромбоци- топения	B6	Тромбоцитопения	2	10,0	0	0,0	1,000
		Нет тромбоцитопении	18	90,0	9	100,0	
		Всего	20	100,0	9	100,0	

Как видно из результатов анализа, приведенных в табл. 15.4.4.2.5, статистически значимых отклонений между группами при наличии лейкопении не было. Графическая интерпретация сравнительного анализа наличия лейкоцитопении в группах приведена на рис. 15.4.4.2.8.

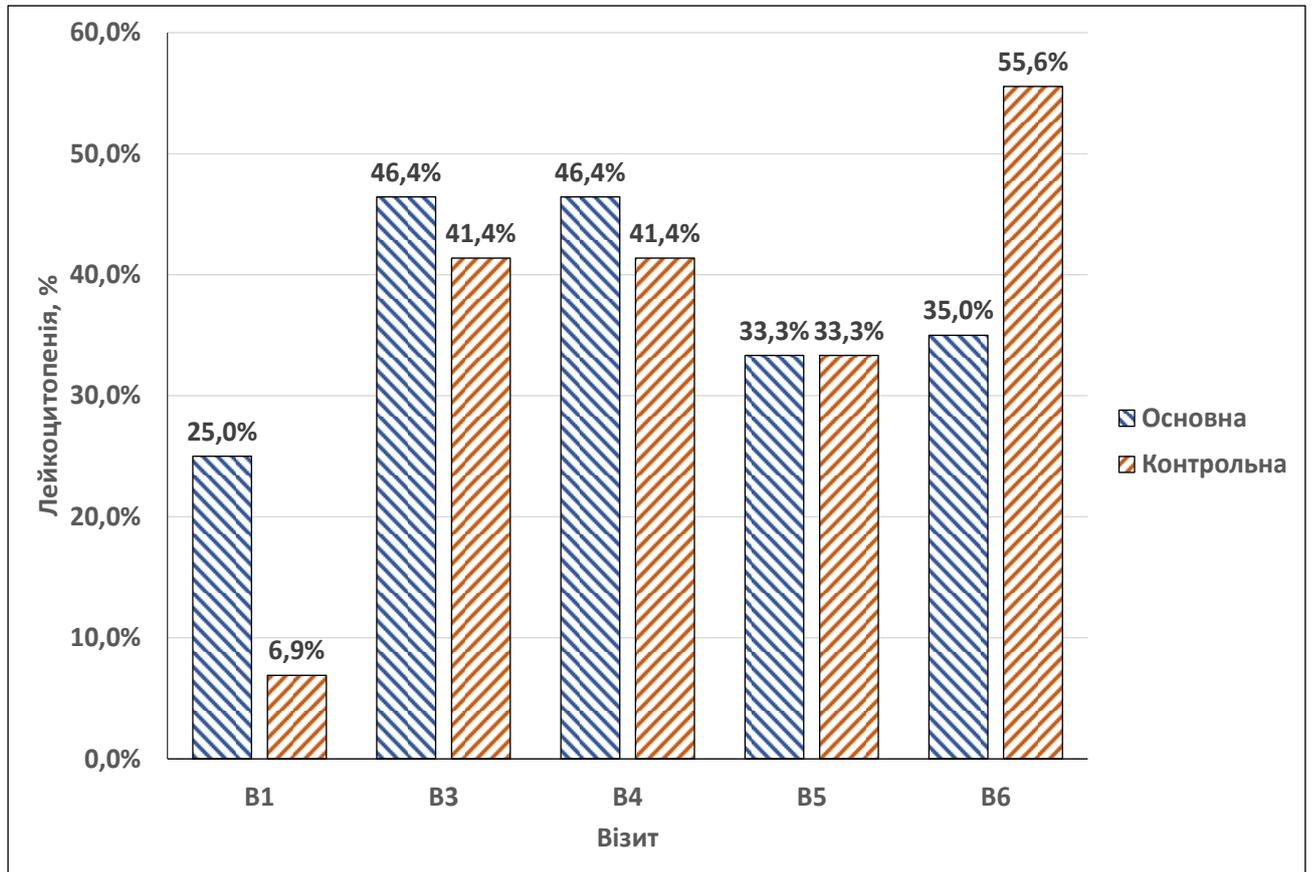


Рис. 15.4.4.2.8 – Графическая интерпретация динамики наличия лейкоцитопении в группах на визитах

Как видно из табл. 15.4.4.2.5 и рис. 15.4.4.2.8 лейкоцитопения была несколько выше в начале исследования в основной группе по сравнению с контрольной. Так у основной группы на B1 было 7 (25,0 %) пациентов с лейкоцитопенией, а в контрольной 3 (6,9 %) пациента. К моменту завершения исследования (B6) лейкоцитопения была у 7 (35,0 %) пациентов основной группы и у 5 (55,6 %) пациентов контрольной группы. Отличия между группами были статистически незначительными на всех визитах, хотя в конце исследования доля пациентов с лейкоцитопенией была большей в контрольной группе.

Что касается тромбоцитопении, то на В1 ее не было ни у одного пациента основной и контрольной групп. В процессах исследования у единичных пациентов в группах наблюдалась тромбоцитопения. К моменту окончания исследования тромбоцитопения была у 2 (10,0 %) пациентов основной группы и ни у одного пациента контрольной группы. Однако, при этом, нужно учитывать, что в основной группе в анализ было включено 20 пациентов, а в контрольный только 9 пациентов. Отличия между группами при наличии тромбоцитопении были статистически незначимыми в каждом из визитов.

Выводы.

По результатам анализа динамики гематологических показателей можно сделать следующие выводы.

1. У пациентов обеих групп отмечалось снижение уровня лейкоцитов и тромбоцитов в процессе исследования. Данные изменения отвечали профилю токсичности химиотерапевтических препаратов, применявшихся и свидетельствовали о негативном действии химиопрепаратов на кроветворную систему.

2. Отличия между группами при наличии лейкоцитопении и тромбоцитопении были статистически незначительными на всех визитах, хотя на Визите 6 наблюдалась некоторая тенденция к меньшей доле пациентов с лейкоцитопенией в основной группе 7 (5,5). Однако при интерпретации этих результатов следует учитывать то, что к моменту окончания исследования в анализ было включено 20 пациентов основной группы, а в контрольный только 9 пациентов.

3. Отличия между группами по гематологическим показателям были статистически незначимыми на всех визитах, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния исследуемого препарата на кроветворную систему.

15.4.4.3 Анализ динамики показателей биохимического анализа крови

Биохимический анализ крови проводился во время скрининга В1, и затем на визитах: В3, В4, В5 и В6.

Результаты анализа динамики лабораторных характеристик биохимического анализа крови способами описательной статистики приведены в табл. 15.4.4.3.1 для пациентов основной группы и в табл.15.4.4.3.2 для пациентов контрольной.

Таблица 15.4.4.3.1 – Динамика лабораторных характеристик биохимического анализа крови в процессе исследования у пациентов основной группы

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
АСТ, од/л	Визит 1 (скрининг)	28	23,20	22	9,11	10,7	48,2
	Визит 3 (день 90)	28	23,33	21,7	7,57	11,1	40,6
	Визит 4 (день 180)	26	27,70	25,15	12,64	7	58,5
	Визит 5 (день 270)	24	28,61	24,4	18,42	7,6	100,1
	Визит 6 (день 360)	19	24,68	22,7	8,79	12,7	39,6
АЛТ, од/л	Визит 1 (скрининг)	28	28,74	26,4	12,89	6,1	57,5
	Визит 3 (день 90)	28	29,86	23,15	17,72	6,9	77,4
	Визит 4 (день 180)	26	35,14	23,5	36,60	6,3	165
	Визит 5 (день 270)	24	54,54	25,15	98,66	5,9	481,7
	Визит 6 (день 360)	19	35,22	31,9	19,67	8,9	82,6
Билирубин общий, ммоль/л	Визит 1 (скрининг)	28	10,72	10,945	4,64	4,47	24,78
	Визит 3 (день 90)	28	14,70	13,95	6,37	2,06	29,3
	Визит 4 (день 180)	26	13,26	12,425	5,61	3,13	25,5
	Визит 5 (день 270)	24	12,71	11,165	6,56	4,45	33,83
	Визит 6 (день 360)	19	11,87	10,17	5,18	2,29	21,6
Креатинин, мкмоль/л	Визит 1 (скрининг)	28	73,24	71,19	14,61	41,51	107,93
	Визит 3 (день 90)	28	72,92	71,995	12,55	52,68	109,75
	Визит 4 (день 180)	26	72,93	67,74	19,69	35,28	124,1
	Визит 5 (день 270)	24	74,79	69,795	23,86	41,49	157
	Визит 6 (день 360)	19	77,76	73,03	25,63	45,5	162,88
Глюкоза, ммоль/л	Визит 1 (скрининг)	28	5,77	5,5	1,61	3,8	11,1
	Визит 3 (день 90)	28	5,89	5,45	1,93	4	14,5
	Визит 4 (день 180)	26	5,53	5,085	1,50	3,2	10,8
	Визит 5 (день 270)	24	6,76	6	2,93	4,5	16,3
	Визит 6 (день 360)	19	5,62	5,3	1,27	3,8	9,4

Таблица 15.4.4.3.2 – Динамика лабораторных показателей биохимического анализа крови в процессе исследования у пациентов контрольной группы

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
АСТ, од/л	Визит 1 (скрининг)	29	23,46	20,4	11,28	9,1	54,7
	Визит 3 (день 90)	29	29,73	26,5	17,54	11,4	103,6
	Визит 4 (день 180)	21	25,95	18,6	19,40	11,3	80,1
	Визит 5 (день 270)	12	24,88	18,9	15,93	11,6	66,8
	Визит 6 (день 360)	9	39,92	23,7	38,99	10,1	132,6
АЛТ, од/л	Визит 1 (скрининг)	29	31,90	31,5	12,94	13	56,2
	Визит 3 (день 90)	29	34,43	28,4	19,74	7,8	92,3

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
	Визит 4 (день 180)	21	32,85	28,7	24,77	8,3	101
	Визит 5 (день 270)	12	38,19	22,65	42,27	5,9	155,1
	Визит 6 (день 360)	9	39,79	24,4	36,41	9,1	127,7
Билирубин общий, ммоль/л	Визит 1 (скрининг)	29	13,76	13,12	5,78	5,39	26,26
	Визит 3 (день 90)	29	16,18	12,53	12,40	7,16	72,56
	Визит 4 (день 180)	21	13,25	12,18	8,14	5,76	44,6
	Визит 5 (день 270)	12	15,81	16,125	10,46	3,63	43,13
	Визит 6 (день 360)	9	13,73	13,05	5,04	6,64	24,5
Креатинин, мкмоль/л	Визит 1 (скрининг)	29	69,95	65,65	14,99	43,04	110,12
	Визит 3 (день 90)	29	73,56	70,57	12,52	52,24	102,36
	Визит 4 (день 180)	21	76,10	72,89	13,07	55,06	106,53
	Визит 5 (день 270)	12	68,72	66,325	18,69	25,14	109,7
	Визит 6 (день 360)	9	76,45	71,73	17,12	60,49	113,61
Глюкоза, ммоль/л	Визит 1 (скрининг)	29	5,50	5,7	0,85	4	7,4
	Визит 3 (день 90)	29	5,60	5,6	0,68	4,7	7,9
	Визит 4 (день 180)	21	5,36	5,3	0,84	3,8	7
	Визит 5 (день 270)	12	5,59	5,55	1,01	3,9	7,4
	Визит 6 (день 360)	9	5,42	5,5	0,83	4,1	6,4

Графически динамика средних значений показателей биохимического анализа крови приведена на рис. 15.4.4.3.1 – рис. 15.4.4.3.5.

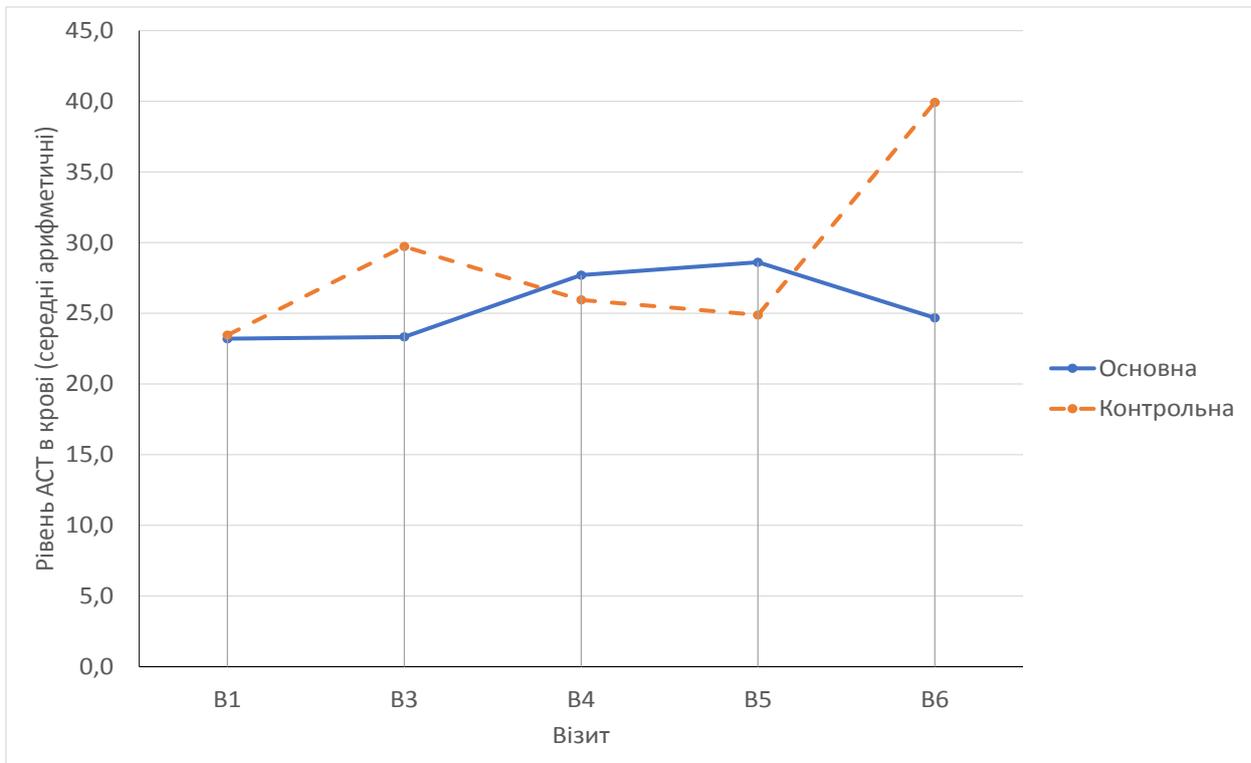


Рис. 15.4.4.3.1 – Динамика средних значений АСТ в группах

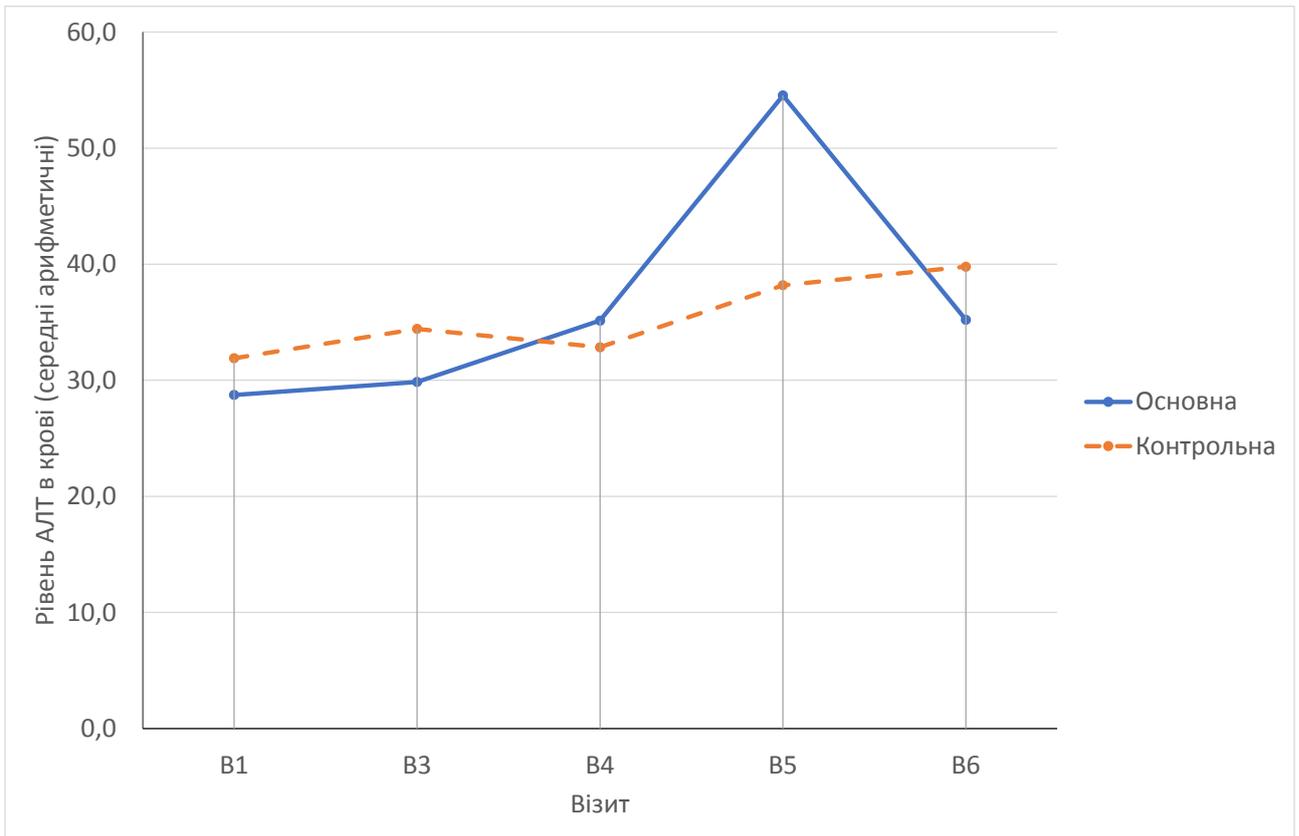


Рис. 15.4.4.3.2 – Динамика середних значень АЛТ в групах

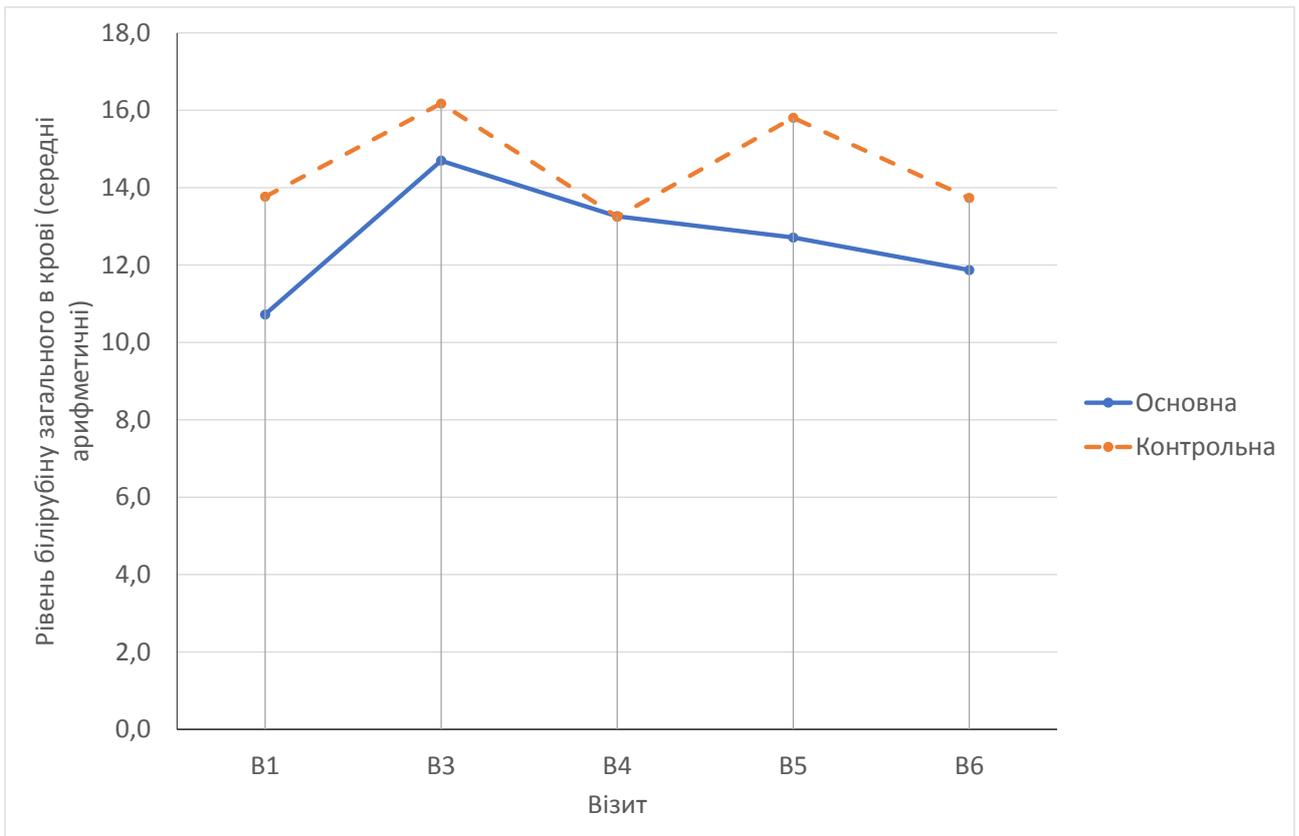


Рис. 15.4.4.3.3 – Динамика середних значень общего билирубина в групах

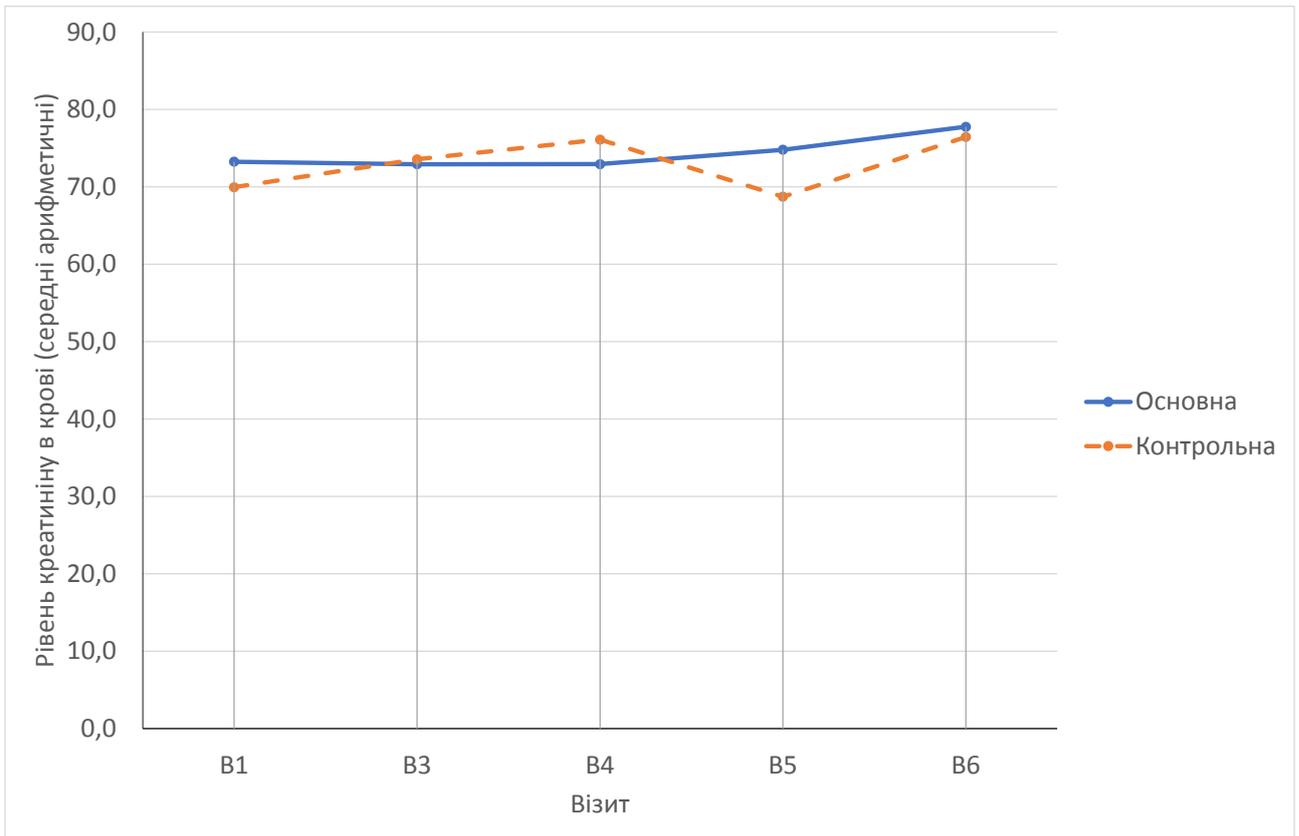


Рис. 15.4.4.3.4 – Динамика середних значень креатиніна в групах

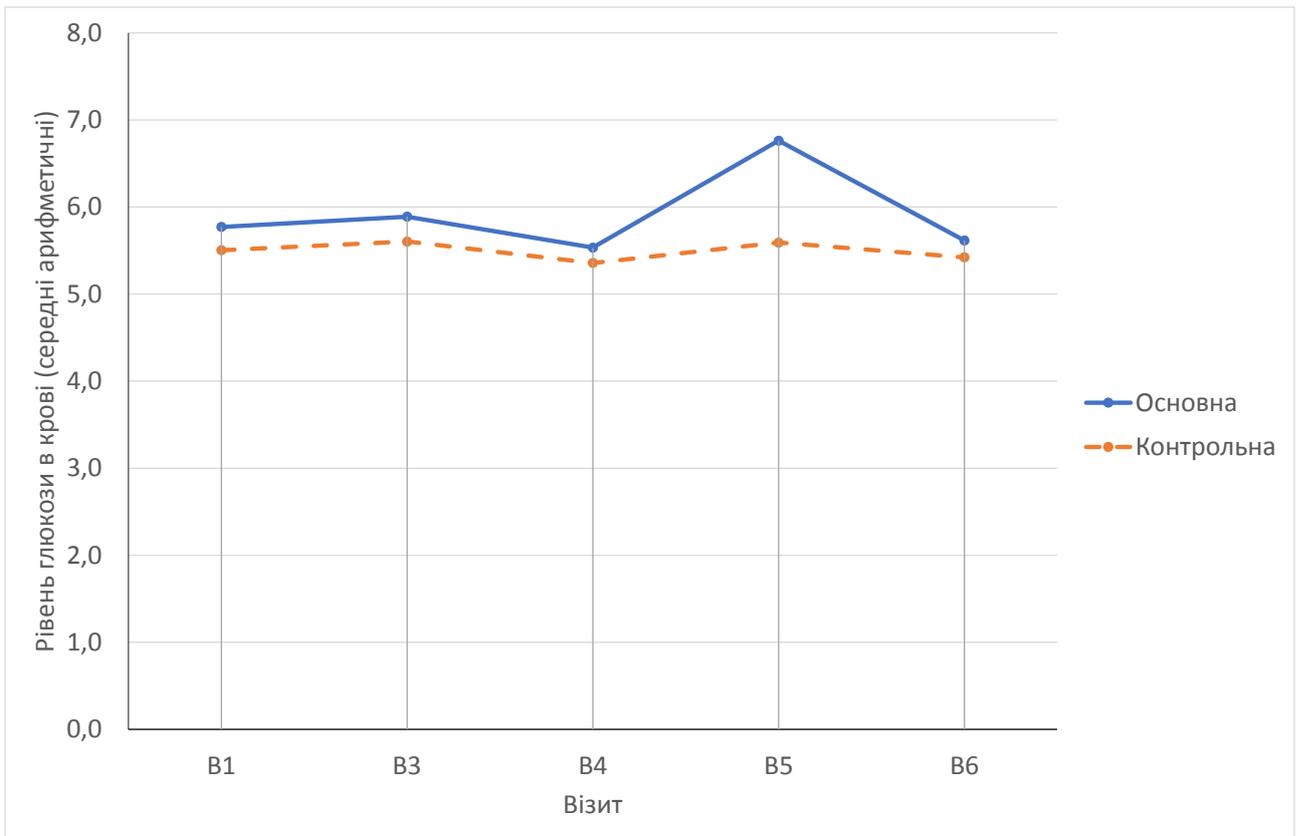


Рис. 15.4.4.3.5 – Динамика середних значень глюкози в крові в групах

Однако, оценивая динамику лабораторных показателей биохимического анализа крови нужно принимать во внимание то, что, во-первых, не все данные на определенных визитах были распределены нормально (Приложение Г, табл. Г.11), во-вторых, на эти показатели влияли курсы ХТ, количество которых у разных пациентов было разное, а, в-третьих, количество пациентов на визитах также постоянно менялось, причем, в контрольной группе выбыло пациентов больше, чем в основной. Поэтому оценки динамики носят примерный характер.

Для оценки различий между группами на визитах В3, В4, В5 и В6 было проведено сравнение групп с помощью ковариационного анализа (ANCOVA). Это связано с тем, что исходная однородность групп могла быть нарушена из-за выбывания пациентов в процессе исследования и, путем введения в модель ковариационного анализа выходных значений в качестве ковариата, происходила информационная коррекция исходной неоднородности.

Модель ковариационного анализа была следующей: зависимая Переменная – значение анализируемого Показателя на соответствующем визите (В3 – В6); фактор «группа» - фиксированный {уровни: «Основная» и «Контрольная»}; Ковариата – значение соответствующего Показателя к моменту включения в исследование с последующим применением контрастного анализа для сравнения групп (простые контрасты; уровень «Контрольная» = референтный). Результаты анализа приведены в Приложении Г, табл. Г.4. Результаты проверки нормальности распределения остатков ANCOVA приведены в Приложении Г, табл. Г.5. Для тех зависимых переменных, остатки которых были распределены не нормально, было проведено ANCOVA на рангах (Приложение Г, табл. Г.6). Результаты контрастного анализа для сравнения групп по лабораторным показателям биохимического анализа крови приведены в табл. 15.4.4.3.3.

Таблица 15.4.4.3.3 – Результаты сравнения групп по лабораторным Показателям биохимического анализа крови на визитах В3, В4, В5 и В6 с использованием простых контрастов

Параметр	Контрасты	Оценка контрасту	Значения за гипотезою	Разница (оценено - гипотеза)	Стд. ошибка	р-значения
Ранги «АСТ для В3»	«Основная » относительно «Контрольная »	-6,406	0	-6,406	4,286	0,141

Параметр	Контрасты	Оценка контрасту	Значения за гипотезою	Разница (оценено - гипотеза)	Стд. ошибка	р-значения
Ранги «АСТ для В4»	«Основная » относительно «Контрольная »	6,855	0	6,855	3,943	0,089
Ранги «АСТ для В5»	«Основная » относительно «Контрольная »	4,545	0	4,545	3,679	0,225
Ранги «АСТ для В6»	«Основная » относительно «Контрольная »	-1,717	0	-1,717	3,433	0,621
Ранги «АЛТ для В3»	«Основная » относительно «Контрольная »	-4,969	0	-4,969	4,331	0,256
Ранги «АЛТ для В4»	«Основная » относительно «Контрольная »	-0,186	0	-0,186	3,746	0,961
Ранги «АЛТ для В5»	«Основная » относительно «Контрольная »	2,549	0	2,549	3,428	0,462
Ранги «АЛТ для В6»	«Основная » относительно «Контрольная »	0,749	0	0,749	3,446	0,83
Ранги «Билирубин для В3»	«Основная » относительно «Контрольная »	6,367	0	6,367	4,127	0,129
Ранги «Билирубин для В4»	«Основная » относительно «Контрольная »	5,58	0	5,58	3,835	0,153
Ранги «Билирубин для В5»	«Основная » относительно «Контрольная »	1,55	0	1,55	2,316	0,508
Ранги «Билирубин для В6»	«Основная » относительно «Контрольная »	0,185	0	0,185	1,908	0,924
Ранги «Креатинин для В3»	«Основная » относительно «Контрольная »	-2,415	0	-2,415	2,609	0,359
Ранги «Креатинин для В4»	«Основная » относительно «Контрольная »	-4,386	0	-4,386	3,514	0,219
Ранги «Креатинин для В5»	«Основная » относительно «Контрольная »	-0,599	0	-0,599	3,412	0,862
Ранги «Креатинин для В6»	«Основная » относительно «Контрольная »	-1,632	0	-1,632	2,875	0,575

Параметр	Контрасты	Оценка контрасту	Значения за гипотезою	Разница (оценено - гипотеза)	Стд. ошибка	р-значения
Ранги «Глюкоза для В3»	«Основная » относительно «Контрольная »	-2,510	0	-2,510	4,125	0,545
Ранги «Глюкоза для В4»	«Основная » относительно «Контрольная »	-0,652	0	-0,652	4,094	0,874
Ранги «Глюкоза для В5»	«Основная » относительно «Контрольная »	3,364	0	3,364	3,678	0,367
Ранги «Глюкоза для В6»	«Основная » относительно «Контрольная »	0,114	0	0,114	0,37	0,761

* Этот контраст есть статистически значимым при уровне значимости 0,05.

На основании данных, приведенных в табл. 15.4.4.3.3, можно заключить, что статистически значимых различий между Группами по проанализированным параметрам обнаружено не было. Наблюдавшиеся различия были, как правило, связаны с исходным состоянием больных и полученными перед визитами курсами ХТ.

Согласно протоколу исследования было выполнено сравнение групп на визитах по соответствию лабораторных характеристик биохимического анализа крови обычным значениям. Результаты представлены в табл. 15.4.4.3.4.

Таблица 15.4.4.3.4 – Сравнение групп по соответствию нормальному значению лабораторных показателей биохимического анализа крови на каждом визите

Переменная	Визит	Соответствие норме / статистический показатель	Основная		Контрольная		р-значения ^{а)}
			п	%	п	%	
АСТ	В1	Норма	26	92,9	26	89,7	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,1	3	10,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
АСТ	В3	Норма	26	92,9	22	75,9	0,195
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,1	6	20,7	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	3,4	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
АСТ	В4	Норма	20	76,9	16	76,2	0,247
		Клин. незначительное откл. от нормы	6	23,1	3	14,3	

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Переменная	Визит	Соответствие норме / статистический показатель	Основная		Контрольная		р-значения ^{а)}
			п	%	п	%	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	2	9,5	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
АСТ	В5	Норма	19	79,2	10	83,3	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	4	16,7	1	8,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	4,2	1	8,3	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
АСТ	В6	Норма	15	78,9	6	66,7	0,120
		Клин. незначительное откл. от нормы	4	21,1	1	11,1	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	2	22,2	
		Всего	19	100,0	9	100,0	
АЛТ	В1	Норма	23	82,1	25	86,2	0,730
		Клин. незначительное откл. от нормы	5	17,9	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
АЛТ	В3	Норма	22	78,6	26	89,7	0,195
		Клин. незначительное откл. от нормы	6	21,4	2	6,9	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	3,4	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
АЛТ	В4	Норма	22	84,6	15	71,4	0,326
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,8	4	19,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	3	11,5	2	9,5	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
АЛТ	В5	Норма	18	75,0	9	75,0	0,715
		Клин. незначительное откл. от нормы	4	16,7	1	8,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	8,3	2	16,7	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
АЛТ	В6	Норма	11	57,9	6	66,7	0,699
		Клин. незначительное откл. от нормы	7	36,8	2	22,2	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	5,3	1	11,1	
		Всего	19	100,0	9	100,0	
Билирубин общий	В1	Норма	27	96,4	25	86,2	0,352
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Билирубин общий	В3	Норма	24	85,7	24	82,8	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	4	14,3	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	3,4	

Переменная	Визит	Соответствие норме / статистический показатель	Основная		Контрольная		р-значения ^{а)}
			п	%	п	%	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Билирубин общий	В4	Норма	24	92,3	20	95,2	0,335
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,7	0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	4,8	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Билирубин общий	В5	Норма	22	91,7	10	83,3	0,510
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	8,3	1	8,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	8,3	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Билирубин общий	В6	Норма	18	94,7	8	88,9	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	5,3	1	11,1	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	19	100	9	100	
Креатинин	В1	Норма	27	96,4	28	96,6	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	1	3,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Креатинин	В3	Норма	28	100,0	28	96,6	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	3,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	
Креатинин	В4	Норма	23	88,5	19	90,5	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,7	2	9,5	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,8	0	0,0	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Креатинин	В5	Норма	21	87,5	10	83,3	0,729
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	8,3	2	16,7	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	4,2	0	0,0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Креатинин	В6	Норма	18	94,7	7	77,8	0,095
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	2	22,2	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	5,3	0	0,0	
		Всего	19	100,0	9	100,0	
Глюкоза	В1	Норма	22	78,6	25	86,2	0,504
		Клин. незначительное откл. от нормы	6	21,4	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100	29	100	

Переменная	Визит	Соответствие норме / статистический показатель	Основная		Контрольная		р-значения ^{а)}
			п	%	п	%	
Глюкоза	В3	Норма	22	78,6	26	89,7	0,355
		Клин. незначительное откл. от нормы	5	17,9	3	10,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	0	0,0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Глюкоза	В4	Норма	20	76,9	18	85,7	0,711
		Клин. незначительное откл. от нормы	6	23,1	3	14,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	26	100	21	100	
Глюкоза	В5	Норма	17	70,8	11	91,7	0,441
		Клин. незначительное откл. от нормы	5	20,8	1	8,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	8,3	0	0,0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Глюкоза	В6	Норма	15	78,9	9	100,0	0,273
		Клин. незначительное откл. от нормы	4	21,1	0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	19	100	9	100	

Выводы.

По результатам анализа динамики лабораторных характеристик биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин и глюкоза) можно сделать следующие выводы.

1. У пациентов обеих групп отмечалось повышение уровней АЛТ, АСТ и билирубина общего на определенных визитах, что явилось результатом воздействия химиопрепаратов на гепатобилиарную систему.

2. Статистически значимых различий между группами по лабораторным показателям биохимического анализа крови обнаружено не было ни на одном из визитов. Наблюдавшиеся различия были, как правило, связаны с исходным состоянием больных и полученными перед визитами курсами ХТ.

3. Статистически значимых различий между группами по лабораторным Показателям биохимического анализа крови, по нормам и отклонениям от нее обнаружено не было ни для одного Показателя ни на одном из визитов.

4. Вышеуказанное свидетельствует об отсутствии отрицательного воздействия исследуемого препарата, на Показатели биохимического анализа крови.

15.4.4.4 Анализ динамики показателей общего анализа мочи

Общий анализ мочи (характеристики: удельный вес, рН, белок, глюкоза, лейкоциты, эритроциты, цилиндры и соли) проводился при скрининге В1 и на визитах: В3, В4, В5 и В6.

Результаты анализа динамики лабораторных характеристик общего анализа мочи способами описательной статистики приведены в табл. 15.4.4.4.1 для пациентов основной группы и в табл.15.4.4.4.2 для пациентов контрольной. Так как для показателя «соль» для некоторых пациентов приводилось ее количество, а для некоторых указывался только класс соли (оксалаты, ураты, фосфаты), то для этого показателя была создана категориальная переменная (есть соль/нет солей). Сравнительный анализ групп по этой переменной приведен в табл. 15.4.4.4.3.

Таблица 15.4.4.4.1 – Динамика лабораторных характеристик общего анализа мочи в процессы исследования у пациентов основной группы

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
Удельный вес	Визит 1 (скрининг)	28	1014,50	1014	9,36	1002	1050
	Визит 3 (день 90)	28	1014,11	1013	6,53	1003	1030
	Визит 4 (день 180)	26	1015,85	1015,5	9,16	1002	1050
	Визит 5 (день 270)	24	1014,79	1015	8,04	1003	1037
	Визит 6 (день 360)	20	1017,50	1017,5	11,03	1002	1050
рН	Визит 1 (скрининг)	28	6,04	6	0,19	6	7
	Визит 3 (день 90)	28	6,25	6	0,65	6	8
	Визит 4 (день 180)	26	6,04	6	0,45	5	8
	Визит 5 (день 270)	24	6,13	6	0,45	6	8
	Визит 6 (день 360)	20	6,50	6	0,83	6	8
Белок в моче	Визит 1 (скрининг)	28	0,00	0	0,01	0	0,033
	Визит 3 (день 90)	28	0,00	0	0,01	0	0,033
	Визит 4 (день 180)	26	0,00	0	0,01	0	0,033
	Визит 5 (день 270)	24	0,00	0	0,01	0	0,033
	Визит 6 (день 360)	20	0,00	0	0,02	0	0,066
Глюкоза в моче	Визит 1 (скрининг)	28	0,00	0	Н/Д	0	0
	Визит 3 (день 90)	28	0,02	0	0,09	0	0,5
	Визит 4 (день 180)	26	0,00	0	Н/Д	0	0

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
	Визит 5 (день 270)	24	0,02	0	0,10	0	0,5
	Визит 6 (день 360)	20	0,00	0	Н/Д	0	0
Лейкоциты в моче, кл. в п/з	Визит 1 (скрининг)	28	4,29	4	3,32	0	15
	Визит 3 (день 90)	28	5,36	3	11,09	0	60
	Визит 4 (день 180)	26	5,81	3	9,06	0	45
	Визит 5 (день 270)	24	4,92	3	6,20	0	20
	Визит 6 (день 360)	20	3,60	3	2,76	1	12
Эритроциты в моче, кл. в пр.	Визит 1 (скрининг)	28	0,54	0	1,00	0	3
	Визит 3 (день 90)	28	0,50	0	1,04	0	4
	Визит 4 (день 180)	26	0,35	0	0,98	0	4
	Визит 5 (день 270)	24	0,46	0	0,98	0	3
	Визит 6 (день 360)	20	0,95	0	1,67	0	5
Цилиндры в моче, кл. в пр.	Визит 1 (скрининг)	28	0,04	0	0,19	0	1
	Визит 3 (день 90)	28	0,00	0	Н/Д	0	0
	Визит 4 (день 180)	26	0,04	0	0,20	0	1
	Визит 5 (день 270)	24	0,00	0	Н/Д	0	0
	Визит 6 (день 360)	20	0,05	0	0,22	0	1

Таблица 15.4.4.4.2 – Динамика лабораторных показателей общего анализа мочи в процессе исследования у пациентов контрольной группы

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
Удельный вес	Визит 1 (скрининг)	29	1013,48	1013	5,62	1002	1024
	Визит 3 (день 90)	29	1016,45	1013	18,92	1002	1111
	Визит 4 (день 180)	21	1013,24	1013	5,77	1002	1027
	Визит 5 (день 270)	12	1011,92	1011	7,04	1003	1028
	Визит 6 (день 360)	9	1013,78	1014	6,85	1005	1027
рН	Визит 1 (скрининг)	29	6,52	6	0,87	6	8
	Визит 3 (день 90)	29	6,28	6	0,70	6	8
	Визит 4 (день 180)	21	6,19	6	0,60	6	8
	Визит 5 (день 270)	12	6,67	6	0,98	6	8
	Визит 6 (день 360)	8	6,50	6	0,93	6	8
Белок в моче	Визит 1 (скрининг)	29	0,00	0	0,01	0	0,033
	Визит 3 (день 90)	29	0,01	0	0,02	0	0,099
	Визит 4 (день 180)	21	0,00	0	0,01	0	0,04
	Визит 5 (день 270)	12	0,00	0	Н/Д	0	0
	Визит 6 (день 360)	8	0,00	0	0,01	0	0,033
Глюкоза в моче	Визит 1 (скрининг)	29	0,00	0	Н/Д	0	0
	Визит 3 (день 90)	29	0,01	0	0,06	0	0,3

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
	Визит 4 (день 180)	21	0,00	0	Н/Д	0	0
	Визит 5 (день 270)	12	0,00	0	Н/Д	0	0
	Визит 6 (день 360)	9	0,00	0	Н/Д	0	0
Лейкоциты в моче, кл. в п/з	Визит 1 (скрининг)	29	6,72	3	13,01	1	70
	Визит 3 (день 90)	29	5,86	3	11,21	0	60
	Визит 4 (день 180)	21	5,52	3	8,65	1	40
	Визит 5 (день 270)	12	3,33	2,5	2,39	1	8
	Визит 6 (день 360)	9	4,44	5	1,24	2	6
Эритроциты в моче, кл. в пр.	Визит 1 (скрининг)	29	0,76	0	1,48	0	5
	Визит 3 (день 90)	29	1,28	0	3,29	0	16
	Визит 4 (день 180)	21	0,29	0	0,72	0	2
	Визит 5 (день 270)	12	0,17	0	0,39	0	1
	Визит 6 (день 360)	9	2,22	0	5,07	0	15
Цилиндры в моче, кл. в пр.	Визит 1 (скрининг)	29	0,07	0	0,37	0	2
	Визит 3 (день 90)	29	0,07	0	0,37	0	2
	Визит 4 (день 180)	21	0,00	0	Н/Д	0	0
	Визит 5 (день 270)	12	0,00	0	Н/Д	0	0
	Визит 6 (день 360)	9	0,11	0	0,33	0	1

Таблица 15.4.4.4.3 – Динамика наличия солей в моче в Группях

Переменная	Визит	Категория	Основная		Контрольная		р-значения
			n	%	n	%	
Соли в моче	В1	Нет солей	20	71,4	21	72,4	1,000
		Есть соли	8	28,6	8	27,6	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Соли в моче	В3	Нет солей	23	82,1	21	72,4	0,530
		Есть соли	5	17,9	8	27,6	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Соли в моче	В4	Нет солей	19	70,4	15	71,4	1,000
		Есть соли	8	29,6	6	28,6	
		Всего	27	100,0	21	100,0	
Соли в моче	В5	Нет солей	19	79,2	11	91,7	0,640
		Есть соли	5	20,8	1	8,3	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Соли в моче	В6	Нет солей	19	79,2	11	91,7	0,675
		Есть соли	5	20,8	1	8,3	
		Всего	24	100,0	12	100,0	

Поскольку наличие белка, глюкозы и цилиндров в моче было выявлено лишь у нескольких пациентах в небольших количествах в обеих группах, или на некоторых визитах вообще отсутствовали, то дальнейший анализ по количественным значениям этих параметров не проводился, а только по виду.

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Таким образом, сравнение групп было сделано по таким количественным переменным, как удельный вес, рН, лейкоциты и эритроциты.

Для оценки различий между группами на визитах В3, В4, В5 и В6 было проведено сравнение групп с помощью ковариационного анализа (ANCOVA). Это связано с тем, что исходная однородность групп могла быть нарушена из-за выбывания пациентов в процессе исследования и, путем введения в модель ковариационного анализа выходных значений в качестве ковариата, происходила информационная коррекция исходной неоднородности.

Модель ковариационного анализа была следующей: зависимая Переменная – значение анализируемого показателя на соответствующем визите (В3 – В6); фактор «группа» – фиксированный {уровни: «основная» и «контрольная»}; ковариата – значение соответствующего показателя к моменту включения в исследование с последующим применением контрастного анализа для сравнения групп (простые контрасты; уровень «контрольная» = референтный). Результаты анализа приведены в Приложении Г, табл. Г.4. Результаты проверки нормальности распределения остатков ANCOVA приведены в Приложении Г, табл. Г.5. Для тех зависимых переменных, остатки которых были распределены не нормально, было проведено ANCOVA на рангах (Приложение Г, табл. Г.6). Результаты контрастного анализа представлены в табл. 15.4.4.3.4.

Таблица 15.4.4.4 – Результаты сравнения групп по лабораторным Показателям общего анализа мочи на визитах В3, В4, В5 и В6 с использованием простых контрастов

Параметр	Контрасты	Оценка контраста	Значения по гипотезе	Разница (оценено - гипотеза)	Стд. ошибка	р-значения
Ранги «Удельный вес для В3»	«Основная » относительно «Контрольная »	-0,211	0	-0,211	4,275	0,961
Ранги «Удельный вес для В4»	«Основная » относительно «Контрольная »	4,023	0	4,023	3,852	0,302
Ранги «Удельный вес для В5»	«Основная » относительно «Контрольная »	2,198	0	2,198	2,518	0,389

Параметр	Контрасты	Оценка контраста	Значения по гипотезе	Разница (оценено - гипотеза)	Стд. ошибка	р-значения
Ранги «Удельный вес для В6»	«Основная » относительно «Контрольная »	2,699	0	2,699	3,262	0,416
Ранги «рН для В3»	«Основная » относительно «Контрольная »	-0,13	0	-0,13	2,891	0,964
Ранги «рН для В4»	«Основная » относительно «Контрольная »	-1,426	0	-1,426	2,057	0,492
Ранги «рН для В5»	«Основная » относительно «Контрольная »	-5,748*	0	-5,748	2,367	0,021
Ранги «рН для В6»	«Основная » относительно «Контрольная »	0,350	0	0,350	2,774	0,901
Ранги «Лейкоциты для В3»	«Основная » относительно «Контрольная »	0,198	0	0,198	4,377	0,964
Ранги «Лейкоциты для В4»	«Основная » относительно «Контрольная »	1,69	0	1,69	3,727	0,652
Ранги «Лейкоциты для В5»	«Основная » относительно «Контрольная »	0,598	0	0,598	3,854	0,878
Ранги «Лейкоциты для В6»	«Основная » относительно «Контрольная »	-6,003	0	-6,003	3,552	0,103
Ранги «Эритроциты для В3»	«Основная » относительно «Контрольная »	-0,826	0	-0,826	3,330	0,805
Ранги «Эритроциты для В4»	«Основная » относительно «Контрольная »	0,805	0	0,805	2,543	0,753
Ранги «Эритроциты для В5»	«Основная » относительно «Контрольная »	1,454	0	1,454	2,682	0,591
Ранги «Эритроциты для В6»	«Основная » относительно «Контрольная »	2,131	0	2,131	2,582	0,417

* Этот контраст есть статистически значимым при уровне значимости 0,05.

На основании данных, приведенных в табл. 15.4.4.4, можно заключить, что статистически значимых различий между группами по анализируемым параметрам обнаружено не было, кроме рН на В5.

Согласно протоколу исследования было выполнено сравнение групп на визитах по соответствию лабораторных характеристик общего анализа мочи нормальным значениям. Результаты представлены в табл. 15.4.4.5.

Таблица 15.4.4.5 – Сравнение групп по соответствию нормальному значению лабораторных показателей общего анализа мочи на каждом визите

Переменная	Визит	Соответствие норме / статистический показатель	Основная		Контрольная		р-значения ^{а)}
			п	%	п	%	
Удельный вес	В1	Норма	18	64,3	18	62,1	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	10	35,7	11	37,9	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Удельный вес	В3	Норма	17	60,7	18	62,1	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	11	39,3	10	34,5	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	3,4	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Удельный вес	В4	Норма	17	65,4	13	61,9	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	9	34,6	8	38,1	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Удельный вес	В5	Норма	14	58,3	6	50,0	0,729
		Клин. незначительное откл. от нормы	10	41,7	6	50,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Удельный вес	В6	Норма	11	55,0	6	66,7	0,694
		Клин. незначительное откл. от нормы	9	45,0	3	33,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	20	100,0	9	100,0	
рН	В1	Норма	28	100,0	25	86,2	0,112
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
рН	В3	Норма	27	96,4	27	93,1	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	2	6,9	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
рН	В4	Норма	25	96,2	19	90,5	0,579

Переменная	Визит	Соответствие норме / статистический показатель	Основная		Контрольная		р-значения ^{а)}
			п	%	п	%	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,8	2	9,5	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
рН	В5	Норма	22	91,7	10	83,3	0,588
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	8,3	2	16,7	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
рН	В6	Норма	16	80,0	9	100,0	0,280
		Клин. незначительное откл. от нормы	4	20,0	0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	20	100,0	9	100,0	
Белок в моче	В1	Норма	27	96,4	25	86,2	0,352
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Белок в моче	В3	Норма	24	85,7	25	86,2	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	4	14,3	3	10,3	
		Клин. значительное откл. от нормы	0	0,0	1	3,4	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Белок в моче	В4	Норма	24	92,3	19	90,5	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,7	2	9,5	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Белок в моче	В5	Норма	23	95,8	12	100,0	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	4,2	0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Белок в моче	В6	Норма	18	90,0	7	77,8	0,568
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	10,0	2	22,2	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	20	100,0	9	100,0	
Глюкоза в моче	В1	Норма	28	100,0	29	100,0	Н/Д
		Клин. незначительное откл. от нормы	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Глюкоза в моче	В3	Норма	27	96,4	28	96,6	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	1	3,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Глюкоза в	В4	Норма	26	100,0	21	100,0	Н/Д

Переменная	Визит	Соответствие норме / статистический показатель	Основная		Контрольная		р-значения ^{а)}
			п	%	п	%	
моче		Клин. незначительное откл. от нормы	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Глюкоза в моче	B5	Норма	23	95,8	12	100,0	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	4,2	0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Глюкоза в моче	B6	Норма	20	100,0	9	100,0	Н/Д
		Клин. незначительное откл. от нормы	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Всего	20	100,0	9	100,0	
Лейкоциты в моче	B1	Норма	22	78,6	22	75,9	0,793
		Клин. незначительное откл. от нормы	5	17,9	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,6	3	10,3	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Лейкоциты в моче	B3	Норма	25	89,3	23	79,3	0,384
		Клин. незначительное откл. от нормы	3	10,7	3	10,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	3	10,3	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Лейкоциты в моче	B4	Норма	20	76,9	18	85,7	0,088
		Клин. незначительное откл. от нормы	6	23,1	1	4,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	2	9,5	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Лейкоциты в моче	B5	Норма	20	83,3	11	91,7	0,646
		Клин. незначительное откл. от нормы	4	16,7	1	8,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Лейкоциты в моче	B6	Норма	16	80,0	8	88,9	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	4	20,0	1	11,1	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	20	100,0	9	100,0	
Эритроциты в моче	B1	Норма	22	78,6	25	86,2	0,504
		Клин. незначительное откл. от нормы	6	21,4	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Эритроциты в моче	B3	Норма	23	82,1	23	79,3	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	5	17,9	6	20,7	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Эритроциты	B4	Норма	23	88,5	18	85,7	1,000

Переменная	Визит	Соответствие норме / статистический показатель	Основная		Контрольная		р-значения ^{а)}
			п	%	п	%	
в моче		Клин. незначительное откл. от нормы	3	11,5	3	14,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Эритроциты в моче	В5	Норма	19	79,2	12	100,0	0,146
		Клин. незначительное откл. от нормы	5	20,8	0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Эритроциты в моче	В6	Норма	15	75,0	7	77,8	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	5	25,0	2	22,2	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	20	100,0	9	100,0	
Цилиндры	В1	Норма	28	100,0	28	96,6	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	3,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Цилиндры	В3	Норма	28	100,0	28	96,6	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	3,4	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Цилиндры	В4	Норма	25	96,2	21	100,0	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	3,8	0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Цилиндры	В5	Норма	24	100,0	12	100,0	Н/Д
		Клин. незначительное откл. от нормы	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Цилиндры	В6	Норма	19	95,0	8	88,9	0,532
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	5,0	0	0,0	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0,0	1	11,1	
		Всего	20	100,0	9	100,0	
Соли	В1	Норма	23	82,1	25	86,2	0,730
		Клин. незначительное откл. от нормы	5	17,9	4	13,8	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Соли	В3	Норма	26	92,9	23	79,3	0,253
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	7,1	6	20,7	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	28	100,0	29	100,0	
Соли	В4	Норма	21	80,8	18	85,7	0,715

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Переменная	Визит	Соответствие норме / статистический показатель	Основная		Контрольная		р-значения ^{а)}
			п	%	п	%	
		Клин. незначительное откл. от нормы	5	19,2	3	14,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	26	100,0	21	100,0	
Соли	В5	Норма	23	95,8	11	91,7	1,000
		Клин. незначительное откл. от нормы	1	4,2	1	8,3	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	24	100,0	12	100,0	
Соли	В6	Норма	18	90,0	7	77,8	0,568
		Клин. незначительное откл. от нормы	2	10,0	2	22,2	
		Клин. незначительное откл. от нормы	0	0	0	0	
		Всего	20	100,0	9	100,0	

Выводы.

1. Результаты анализа лабораторных показателей общего анализа мочи позволяют сделать вывод, что статистически значимых различий между группами обнаружено не было для всех показателей на каждом из визитов, за исключением рН на В4. Однако, эти отличия были клинически незначимыми.

2. Статистически значимых различий между группами по лабораторным показателям общего анализа анализируемой мочи, норм и отклонений от нее обнаружены не были ни для одного показателя на каждом из визитов.

3. Вышеуказанное свидетельствует об отсутствии негативного воздействия исследуемого препарата на показатели общего анализа мочи.

15.4.4.5 Анализ динамики данных ЭКГ

Исследование ЭКГ в покое в 12 отводах проводилось на скрининге В1 и на визитах В4, В5 и В6. Некоторым пациентам ЭКГ на визитах В4, В5 и В6 не было сделано из-за тяжести их состояния. У большей части пациентов, по данным ЭКГ, наблюдались те же изменения, которые регистрировались на этапе скрининга, а также: диффузно-дистрофические изменения в миокарде, умеренная гипертрофия левого желудочка, неполная блокада ножки пучка. сокращение интервала PQ и др. Врач исследователь оценивал эти изменения и делал вывод в категориях «норма» или «отклонение от нормы».

Результаты сравнительного анализа групп по наличию или отсутствию патологии по визитам приведены в табл. 15.4.4.5.1.

Таблица 15.4.4.5.1 – Сравнение групп по данным ЭКГ на соответствующих визитах

Визит	Соответствие норме / статистический показатель	Основная		Контрольная		р-значения ^{а)}
		п	%	п	%	
В1	Норма	5	17,9	6	20,7	1,000
	Отклонение от нормы	23	82,1	23	79,3	
	Всего	28	100,0	29	100,0	
В4	Норма	4	15,4	5	23,8	0,486
	Отклонение от нормы	22	84,6	16	76,2	
	Всего	26	100,0	21	100,0	
В5	Норма	3	13,0	2	18,2	1,000
	Отклонение от нормы	20	87,0	9	81,8	
	Всего	23	100,0	11	100,0	
В6	Норма	2	10,0	2	22,2	0,568
	Отклонение от нормы	18	90,0	7	77,8	
	Всего	20	100,0	9	100,0	

Как видно из вышеприведенной таблицы, статистически значимых различий в наличии патологии сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ, в процессах исследования, между группами обнаружено не было.

Вывод.

На основании результатов статистического анализа можно заключить, что различия между группами при наличии патологии сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ, были статистически незначимыми на каждом из соответствующих визитов (В1, В4, В5 и В6).

15.4.4.6 Анализ токсичности химиотерапии по шкале CTC NCIC

В анализ токсичности ХТ по шкале CTC NCIC были включены пациенты, получившие не менее 3 курсов ХТ, из них – 26 пациентов основной группы и 24 пациента контрольной. Пациенты, которые приняли менее 3 курсов ХТ, не продолжали лечение противоопухолевыми препаратами, в результате прогрессирующего ухудшения состояния, связанного с основным заболеванием.

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

В данном исследовании токсические реакции химиотерапии оценивались на каждом визите, начиная с Визита 3, по шкале токсичности CTC NCIC (Приложение Б).

У больных, получавших ХТ, осложнения развились у большинства пациентов, но чаще всего они носили невыраженный характер. Наблюдавшиеся токсичные реакции были прогнозируемыми, управляемыми и отвечали, в основном, 1-й и 2-й степени токсичности по шкале CTC NCIC. Токсичность 3-й степени наблюдалась у 8 пациентов (16,0%), 4-й степени – у одной (2,0%). Наиболее часто у пациентов отмечалась гематологическая токсичность, ее проявления 1-2-й степени отмечены у 34 (68,0%) больных и 3-й степени – у 3 (6,0%). Гастроинтестинальная токсичность 1-2-й степени была второй по частоте, и наблюдалась у 33 пациентов (66,0%), у 3 (6,0%) пациентов она достигала 3-й степени. Повышение трансаминаз 1-2-й степени выявлено у 16 пациентов (32,0%), билирубина - у 4 (8,0%) пациентов. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы развились у 14 (28,0%) больных, у 1 (2,0%) больного эти осложнения имели 3-ю ступени тяжести. Нейротоксичность в виде повышенной сонливости наблюдалась у 4 (8,0%) пациентов. Сокращение курсов лечения, из-за развития токсических эффектов - у 2 пациентов (4,0%).

15.4.4.7 Анализ гематологической токсичности в группах

Как отмечалось выше, в анализ гематологической токсичности было включено 26 пациентов основной группы и 24 пациента контрольной группы.

Гематологическая токсичность была выявлена у 18 (69,2%) пациентов основной группы и у 16 (66,7%) пациентов контрольной. Результаты сравнительного анализа групп по наличию гематологической токсичности приведены в табл. 15.4.4.6.1.

Таблица 15.4.4.6.1 – Сравнительный анализ групп при наличии гематологической токсичности

Переменная	Категория	Основная		Контрольная		р-значения
		п	%	п	%	
Гематологическая токсичность	Есть гематологическая токсичность	18	69,2	16	66,7	1,000
	Нет гематологической токсичности	8	30,8	8	33,3	
	Всего	26	100	24	100	

Наиболее частым осложнением проводимой ХТ со стороны системы крови явилось развитие лейкопении. Лейкопению 1-й степени было выявлено у 7 (26,9%) пациентов основной группы и у 5 (20,8%) пациентов контрольной, 2-й степени – у 10 (38,5%) пациентов основной группы и у 7 (29,2%) пациентов

контрольной и 3-й степени – у 1 (3,8%) пациентов основной и у 1 (4,2%) пациента контрольной. Тромбоцитопения 1-2-й степени – у 7 (26,9%) пациентов основной группы и у 2 (8,3%) пациентов контрольной и 3-й степени – у 1 (4,1%) пациента контрольной. Анемия 1-2-й степени наблюдалась у 4 (15,4%) пациентов основной группы и у 5 (20,8%) пациентов контрольной.

Частота выявления и процентное соотношение наличия гематологической токсичности химиотерапии в группах представлена в табл. 15.4.4.6.2.

Таблица 15.4.4.6.2 – Анализ частоты гематологической токсичности ХТ в группах

Параметр	Степень токсичности	Основная группа n=26		Контрольная группа n=24		Р-значения*
		п	%	п	%	
Лейкопения	1	7	26,9	5	20,8	0,805
	2	10	38,5	7	29,2	
	3	1	3,8	1	4,2	
Анемия	1	1	3,8	4	16,7	0,262
	2	3	11,4	1	4,2	
	3	0	0,0	0	0,0	
Тромбоцитопения	1	4	15,4	2	8,3	0,209
	2	3	11,4	0	0,0	
	3	0	0,0	1	4,2	

* Анализ выполнен при помощи точного критерия Фишера. Вывод сделан при уровне значимости 0,05.

Вывод.

На основании результатов анализа не выявлено статистически значимых различий между группами по частоте гематологической токсичности ХТ по шкале CTC NCIC.

15.4.4.8 Анализ негематологической токсичности

Наиболее частым осложнением проводимой химиотерапии со стороны желудочно-кишечного тракта были запор и тошнота/рвота. На запор 1-2-й степени жаловались 16 (61,5%) пациентов основной группы и 11 (45,8%) пациентов контрольной. На тошноту/рвоту разной интенсивности жаловались 12 (46,2%) пациентов основной группы и 8 (33,3%) пациентов контрольной.

Диарея наблюдались у 5 (19,2%) пациентов основной группы и у 4 (16,7%) пациентов контрольной.

Гепатотоксичность проявлялась преимущественно в виде повышения трансаминаз. Повышение уровня АЛТ и АСТ соответственно до 1-2-й степени токсичности наблюдалось у 8 (30,8%) пациентов основной группы и у 6 (25,0%) пациентов контрольной, у 1 (3,8%) пациента основной группы зафиксировано повышение трансаминаз до 3-й степени токсичности. Повышение билирубина наблюдалось у 2 (7,7%) пациентов основной группы и у 2 (8,3%) пациентов контрольной.

Нейротоксичность 1-й степени (нарушение сна) - у 1 (3,8%) пациента основной и у 3 (12,5%) пациентов контрольной, 3-й степени у 1 (3,8%) пациента основной группы.

Кардиотоксичность 1-2-й степени (по данным ЭКГ) наблюдалась у 6 (23,1%) пациентов основной группы и у 3 (12,5%) пациентов контрольной, 3-й степени – у 1 (4,2%) пациента контрольной группы. Нарушение сердечного ритма 1-2-й степени у 2 (7,7%) пациентов основной группы и у 4 (16,7%) пациентов контрольной.

Частота выявления и процентное отношение негематологической токсичности химиотерапии в группах приведены в табл. 15.4.4.7.1.

Таблица 15.4.4.7.1 – Анализ негематологической токсичности химиотерапии в группах

Параметр	Степень токсичности	Основная группа n=26		Контрольная группа n=24		Р-значения*
		n	%	n	%	
Запор	1	5	19,2	6	25,5	0,290
	2	11	42,3	5	20,8	
	3	0	0	0	0	
Тошнота/рвота	1	9	34,6	6	25,5	0,782
	2	2	7,7	1	4,2	
	3	1	3,8	1	4,2	
Диарея	1	2	7,7	3	12,5	0,293
	2	3	11,5	0	0	
	3	0	0	1	4,2	
АЛТ/АСТ	1	6	23,1	3	12,5	0,652
	2	2	7,7	3	12,5	
	3	1	3,8	0	0	
Билирубин	1	2	7,7	1	4,2	0,797
	2	0	0	1	4,2	
	3	0	0	0	0	

Параметр	Степень токсичности	Основная группа n=26		Контрольная группа n=24		Р-значения*
		n	%	n	%	
Нейротоксичность	1	1	3,8	3	12,5	0,340
	2	0	0	0	0	
	3	1	3,8	0	0	
Кардиотоксичность	1	3	11,5	2	8,3	0,746
	2	3	11,5	1	4,2	
	3	0	0	1	4,2	
Нарушение сердечного ритма	1	1	3,8	4	16,7	0,182
	2	1	3,8	0	0	
	3	0	0	0	0	

* Анализ выполнен при помощи точного критерия Фишера. Вывод сделан при уровне значимости 0,05.

Вывод.

На основании результатов статистического анализа, приведенного в табл. 15.4.4.7.1 можно сделать вывод, что не выявлено статистически значимых различий между группами по частоте негематологической токсичности ХТ по шкале CTC NCIC.

Подытоживая вышеупомянутое, можно утверждать, что общий профиль токсичности для группы пациентов, получавших на фоне ХТ, исследуемый препарат Доновит-ВС, статистически значимо не отличался от группы, получавшей только ХТ.

15.5 Оценка качества жизни по опросу EORTC QLQ-C30

Определение качества жизни – является одним из важных критериев оценки эффективности лечения в онкологии. В данном исследовании, для оценки использовалась Анкета оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака EORTC QLQ-C30 (Приложение В).

Уровень качества жизни оценивался у всех больных до начала проведения химиотерапии, затем на каждом визите, начиная с Визита 3.

Нами была проанализирована шкала качества жизни QL2, которая формируется на основе двух шкал (шкала «качества жизни» и шкала «общего статуса здоровья») опросника EORTC QLQ-C30. Максимально возможная сумма баллов, которую можно набрать по каждой из шкал, составляет 7 баллов. Согласно правилам обработки данных Анкеты EORTC QLQ-C30 вначале

рассчитывается среднее арифметическое («сырые баллы» - RawScore = RS) соответствующей шкале по формуле:

$$\text{RawScore} = \text{RS} = (I_1 + I_2 + \dots + I_n)/n, \quad (4)$$

где: n – Количество вопросов для определенной шкалы

$I_1 \dots I_n$ – ответы на каждый вопрос.

Далее для шкалы симптомов и шкалы общего статуса здоровья (QL2) оценивается количество баллов (Score) по формуле:

$$\text{Score} = \{(RS - 1)/\text{range}\} \times 100, \quad (5)$$

где: range – диапазон шкалы (для шкалы QL2 = 6).

Результаты описательного анализа динамики оценки общего статуса здоровья по шкале QL2 представлены в табл. 15.5.1 для основной группы и в табл. 15.5.2 для контрольной. Графическая интерпретация динамики приведена на рис. 15.5.1.

Таблица 15.5.1 – Динамика оценок общего статуса здоровья по шкале QL2 в основной группе

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
QL2, баллы	Визит 1 (скрининг)	28	59,82	62,50	13,62	33,33	100,00
	Визит 3 (день 90)	28	63,39	66,67	20,33	16,67	100,00
	Визит 4 (день 180)	27	63,27	66,67	19,92	33,33	100,00
	Визит 5 (день 270)	24	63,89	66,67	23,91	16,67	100,00
	Визит 6 (день 360)	20	64,58	66,67	19,09	33,33	100,00

Таблица 15.5.2 – Динамика оценок общего статуса здоровья по шкале QL2 в контрольной группе

Показатель	Визит	N	M	Me	СВ	МИН	МАКС
QL2, баллы	Визит 1 (скрининг)	29	66,67	66,67	16,67	33,33	100,00
	Визит 3 (день 90)	29	61,49	66,67	19,72	16,67	100,00
	Визит 4 (день 180)	21	59,92	66,67	22,15	16,67	100,00
	Визит 5 (день 270)	12	64,58	66,67	25,16	16,67	100,00
	Визит 6 (день 360)	9	79,63	83,33	16,20	50,00	100,00

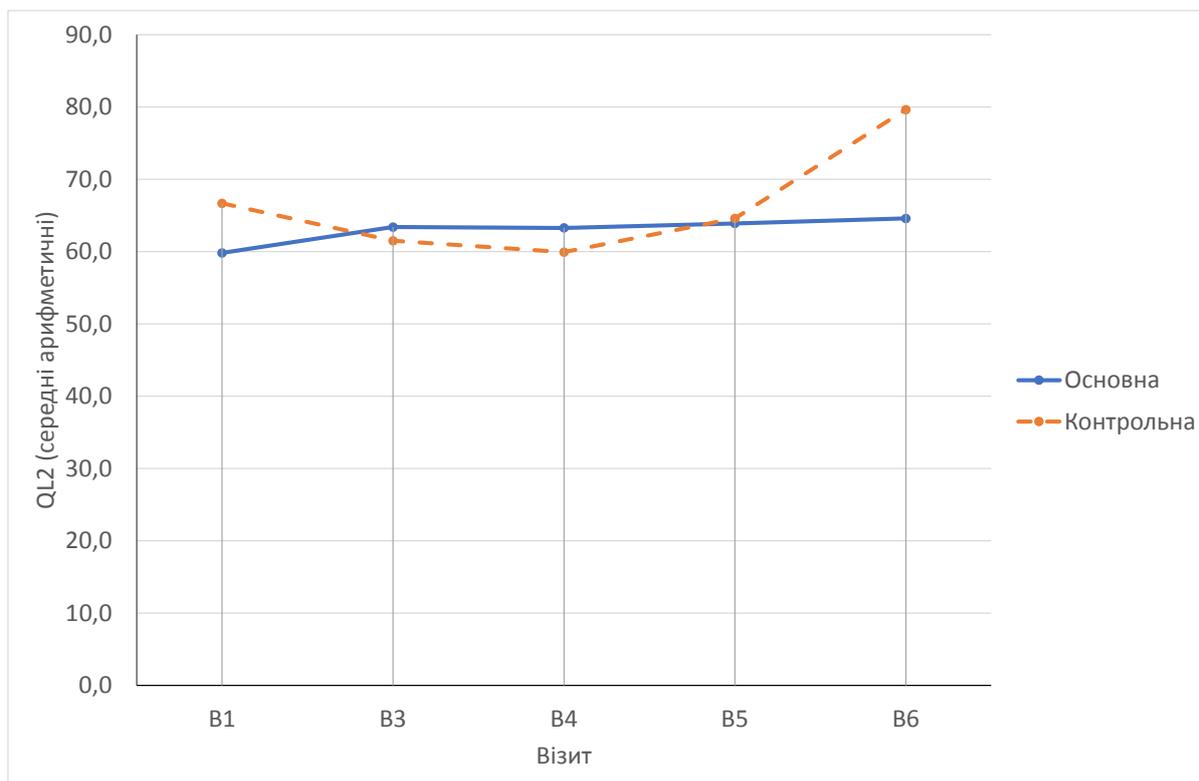


Рис. 5.5.1 – Графическая интерпретация динамики оценок общего статуса здоровья по шкале QL2 в группах (среднее арифметическое)

Как видно из рис. 5.5.1, динамика оценок качества жизни по шкале QL2 опросника EORTC QLQ-C30 в процессе лечения была незначительной в обеих группах. Однако, оценивая динамику оценок качества жизни по шкале QL2 нужно принимать во внимание то, что, во-первых, не все данные на определенных визитах были распределены нормально (Приложение Г, табл. Г.11), во-вторых, на эти показатели влияли курсы ХТ, количество которых у разных пациентов было различной, а, в-третьих, количество пациентов на визитах также постоянно изменялось, причем, в контрольной группе выбыло пациентов больше чем в основной. Поэтому оценки динамики качества жизни носят примерный характер.

Для оценки различий между группами на визитах B3, B4, B5 и B6 было произведено их сравнение с помощью ковариационного анализа (ANCOVA). Это связано с тем, что исходная однородность групп могла быть нарушена из-за выбывания пациентов в процессе исследования и, путем введения в модель ковариационного анализа выходных значений в качестве ковариата, происходила информационная коррекция исходной неоднородности.

Модель ковариационного анализа была следующей: Зависимая Переменная – значение анализируемого Показателя на соответствующем

визите (В3 – В6); фактор «группа» – фиксированный {уровни: «основная» и «контрольная»}; ковариата – значение соответствующего показателя к моменту включения в исследование с последующим применением контрастного анализа для сравнения групп (простые контрасты; уровень «контрольная» = референтный). Результаты анализа приведены в Приложении Г, табл. Г.4. Результаты проверки нормальности распределения остатков ANCOVA приведены в Приложении Г, табл. Г.5. Для тех зависимых переменных, остатки которых были распределены не нормально, было проведено ANCOVA на рангах (Приложение Г, табл. Г.6). Результаты контрастного анализа представлены в табл. 15.5.3.

Таблица 15.5.3 – Результаты сравнения групп по оценкам качества жизни по шкале QL2 на визитах В2, В3, В4 и В5 с использованием простых контрастов

Параметр	Контрасты	Оценка контраста	Значения по гипотезе	Разница (оценено - гипотеза)	Стд. ошибка	р-значения
QL2 для В3	«Основная» относительно «Контрольная»	4,686	0	4,686	5,221	0,373
QL2 для В4	«Основная» относительно «Контрольная»	6,1	0	6,1	6,187	0,329
QL2 для В5	«Основная» относительно «Контрольная»	-2,466	0	-2,466	9,217	0,791
QL2 для В6	«Основная» относительно «Контрольная»	-13,267	0	-13,267	7,736	0,098

* Этот контраст есть статистически существенным при уровне значимости 0,05.

Выводы.

1. Динамика оценки качества жизни в процессе исследования, по шкале QL2 опросника EORTC QLQ-C30, была незначительной в обеих группах. Некоторое увеличение средних значений в контрольной группе на последнем визите было связано с тем, что в этой группе было только 9 пациентов (пациенты с плохими оценками качества жизни выбыли), в то время как в основной группе – 20 пациентов (часть пациентов с плохими оценками качества жизни еще не присутствовали на последнем визите).

2. В результатах проведенного анализа не было выявлено статистически значимых различий оценок качества жизни по шкале QL2 опросника EORTC QLQ-C30 между группами ни на одном из визитов.

15.6 Оценка общего состояния пациента по шкале ECOG

Общее состояние пациента по шкале ECOG оценивалось на скрининге (В1) и на визитах В3, В4, В5 и В6. Результаты сравнительного анализа динамики оценок состояния пациента по указанной шкале, приведены в табл. 15.6.1 для основной группы и в табл. 15.6.2 для контрольной группы. Графическая интерпретация динамики приведена на рис. 15.6.1.

Таблица 15.6.1 – Результаты анализа динамики оценок состояния пациента по шкале ECOG в основной группе

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
ECOG, баллы	Визит 1 (скрининг)	28	0,96	1	0,331	0	2
	Визит 3 (день 90)	28	0,86	1	0,705	0	2
	Визит 4 (день 180)	27	0,93	1	0,675	0	2
	Визит 5 (день 270)	24	1,04	1	0,999	0	4
	Визит 6 (день 360)	20	0,75	1	0,639	0	2

Таблица 15.6.2 – Результаты анализа динамики оценок состояния пациента по шкале ECOG в контрольной группе

Показатель	Визит	n	M	Me	СВ	МИН	МАКС
ECOG, баллы	Визит 1 (скрининг)	29	0,79	1	0,620	0	2
	Визит 3 (день 90)	29	1,00	1	0,655	0	2
	Визит 4 (день 180)	21	1,00	1	0,632	0	2
	Визит 5 (день 270)	12	0,83	1	0,937	0	3
	Визит 6 (день 360)	9	0,33	0	0,500	0	1

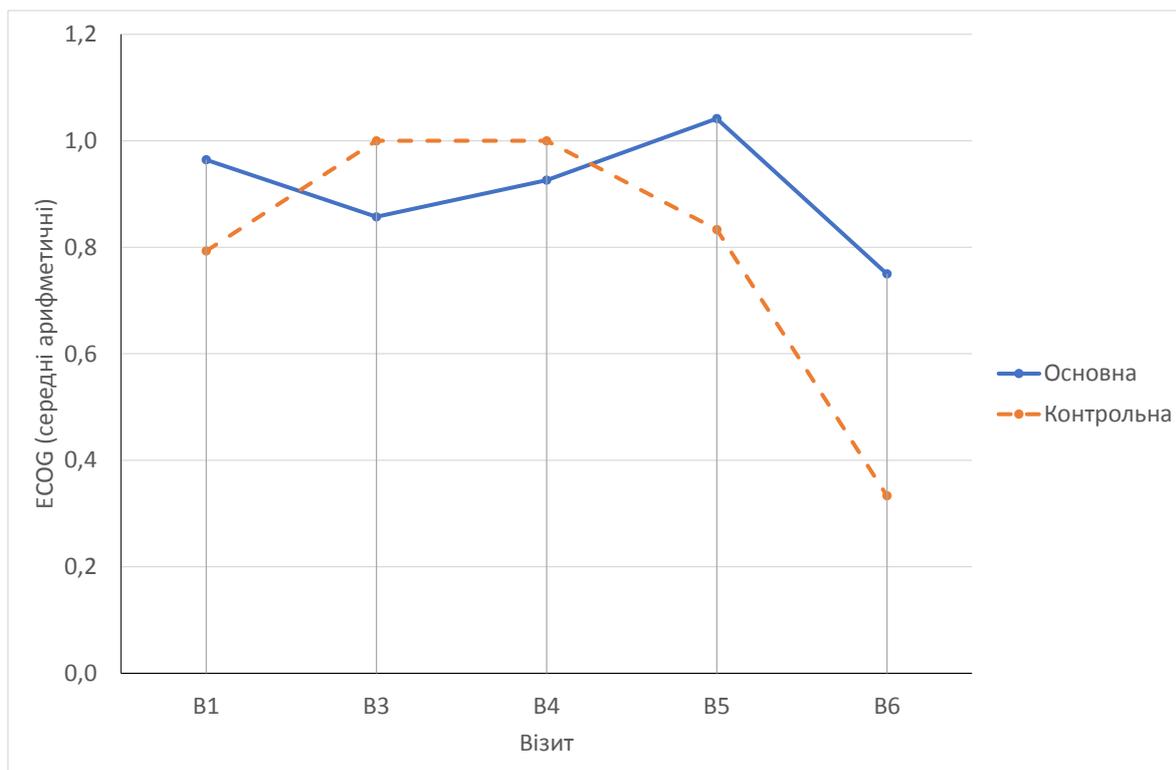


Рис. 15.6.1 – Графическая интерпретация динамики оценок состояния пациентов по шкале ECOG в группах (среднее арифметическое)

Как видно из рис. 15.6.1 оценки состояния пациентов по шкале ECOG на последних визитах (B4 и B5) уменьшались менее выражено в основной группе по сравнению с контрольной группой. Однако, оценивая динамику оценок состояния пациентов по ECOG нужно принимать во внимание то, что, во-первых, не все данные на определенных визитах были распределены нормально (Приложение Г, табл. Г.11), во-вторых, на эти показатели влияли курсы ХТ, число которых у разных пациентов было разной, а, в-третьих, количество пациентов на визитах также постоянно изменялось, причем, в контрольной группе выбыло пациентов больше, чем в основной. Поэтому оценки динамики состояния пациентов по ECOG носят примерный характер.

Для оценки различий между группами на визитах B3, B4, B5 и B6 было произведено их сравнение с помощью ковариационного анализа (ANCOVA). Это связано с тем, что исходная однородность групп могла быть нарушена из-за выбывания пациентов в процессе исследования и, путем введения в модель ковариационного анализа выходных значений в качестве ковариата, происходила информационная коррекция исходной неоднородности.

Модель ковариационного анализа была следующей: Зависимая Переменная – значение анализируемого Показателя на соответствующем

визите (В3 – В6); фактор «группа» – фиксированный {уровни: «основная» и «контрольная»}; ковариата – значение соответствующего показателя к моменту включения в исследование с последующим применением контрастного анализа для сравнения групп (простые контрасты; уровень «контрольная» = референтный). Результаты анализа приведены в Приложении Г, табл. Г.4. Результаты проверки нормальности распределения остатков ANCOVA приведены в Приложении Г, табл. Г.5. Для тех зависимых переменных, остатки которых были распределены не нормально, было проведено ANCOVA на рангах (Приложение Г, табл. Г.6). Результаты контрастного анализа представлены в табл. 15.6.3.

Таблица 15.6.3 – Результаты сравнения групп по оценкам качества жизни по шкале QL2 на визитах В3, В4, В5 и В6 с использованием простых контрастов

Параметр	Контрасты	Оценка контраста	Значения за гипотезой	Разница (оценено - гипотеза)	Стд. ошибка	р-значения
Ранги «ЕСОГ для В3»	«Основная» относительно «Контрольная»	-4,587	0	-4,587	3,933	0,249
Ранги «ЕСОГ для В4»	«Основная» относительно «Контрольная»	-3,462	0	-3,462	3,654	0,349
Ранги «ЕСОГ для В5»	«Основная» относительно «Контрольная»	2,987	0	2,987	3,57	0,409
ЕСОГ для В6	«Основная» относительно «Контрольная»	0,432	0	0,432	0,249	0,094

* Этот контраст есть статистически существенным при уровне значимости 0,05.

Выводы.

1. Динамика состояния пациентов на ECOG была несущественной в обеих группах. Некоторое снижение средних ценностей в контрольной группе на визитах В5 и В6 было связано с тем, что в эту группу было включено только 9 пациентов, в то время как в основной группе - 20 пациентов.

2. В результате статистического анализа не было выявлено статистически значимых различий оценок пациентов по шкале ECOG между группами ни на одном из визитов.

15.7 Заключение о превышающей эффективности

Заключение в отношении превышения эффективности терапии, которая включает исследуемый препарат Доновит-ВС (основная группа), который используется на фоне базовой ХТ, в сравнении с базовой ХТ без препарата был сделан на основании наличия статистически значимых различий между группами для основной переменной эффективности.

Основная переменная эффективности в этом исследовании была общая выживаемость пациентов в течение 12 месяцев с момента включения в это исследование (дата подписания информационного согласия).

Анализ основных изменений в группах проводился с использованием методов выживаемости (построение кривых выживаемости методом Каплана-Мейера и их сравнение с помощью логрангового критерия).

Результаты сравнения кривых общей однолетней (365 дневного) выживаемости в группах с помощью критерия Logrank позволяют аргументировать, что однолетняя общая выживаемость была статистически значима в основной группе по сравнению с контрольной группой ($P = 0,030$), что позволяет нам сделать вывод о превышении эффективности терапии с использованием препарата Доновит-ВС по сравнению с терапией без использования этого препарата. .

15.8 Анализ переносимости

В ходе исследования были зарегистрированы 42 ПЯ/ПР у 17 (56,7%) пациентов основной группы (с использованием Доновит-ВС) и 35 ПЯ / ПР у 10 (34,5%) пациентов в контрольной группе (без использования Доновит-ВС).

Из них в основной группе 10 серьезных ПЯ/ ПР были зарегистрированы у 8 (26,7%) пациентов и в контрольной группе - 14 ПЯ / ПР у 3 (10,3%) пациентов.

В этом исследовании следующие ПЯ/ПР являются наиболее распространенными: лейкопения, тромбоцитопения, увеличение уровня трансаминаз; со стороны желудочно-кишечного тракта такие явления, как запоры и тошнота/рвота. Почти все ПЯ/ПР, зарегистрированные в процессе исследования, имели прямую связь с курсом основного заболевания и соответствовали профилю токсичности химиотерапевтических препаратов.

В процессе исследований, в группе пациентов, которые принимали исследуемый препарат Доновит-ВС, аллергических и анафилактических реакций зарегистрировано не было.

Основываясь на статистическом анализе, можно сделать вывод об отсутствии негативных последствий исследуемого препарата, на показатели гемодинамики и температуры тела, лабораторных параметров общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи и индексов ЭКГ.

Только в одном случае (пациент № 60, мужчина, 51 год, основная группа), на 3-й день после приема Доновит-ВС, произошло увеличение температуры тела, вероятно, благодаря его использованию. Пациенту отменили препарат исследования, и он был выведен из исследования. На основании вышеупомянутого мы можем предположить, что переносимость препарата Доновит-ВС была хорошей у 96,3% пациентов. Список серьезных ПЯ/ПР приведен в таблице. 15.8.1. Окончательные результаты анализа ПЯ/ПР в группах приведены в таблице. 15.8.2. Результаты анализа частоты, встречающихся ПЯ/ПР, и их части в каждой из групп, приведены в таблице.

15.8.3 для основной группы и в таблице. 15.8.4 для контрольной группы.

Таблица 15.8.1 - Список серьезных ПЯ/ ПР

РН	Группа	Описание ПЯ/ПР	Дата начала	Дата завершения	Причинноследственная связь	Принятые меры	Категория результата
2	Осн.	Лейкопения	14.07.2017		Не возможно оценить	назначено лечение	Неизвестно
11	Осн.	Тромбоцитопения	01.02.201		отсутствует	назначено лечение	Выздоровление без последствий
12	Осн.	Повышено АЛТ	01.11.2017		отсутствует	назначено лечение	Без изменений
13	Осн.	Повышено АЛТ	19.06.2017		отсутствует	назначено лечение	Выздоровление с последствиями
18	Осн.	Повышено АЛТ	07.03.2018		отсутствует	назначено лечение	Без изменений
18	Осн.	Повышено АСТ	07.03.2018		отсутствует	назначено лечение	Без изменений
20	Контр	Лейкопения	10.01.2018		отсутствует	назначено лечение	Без изменений
21	Осн.	Тромбоцитопения	10.10.2017		отсутствует	назначено лечение	Без изменений

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

РН	Группа	Описание ПЯ/ПР	Дата начала	Дата завершения	Причинноследственная связь	Принятые меры	Категория результата
27	Осн.	Тромбоэмболия легочной артерии	16.11.2017		отсутствует		Летальный случай
39	Контр.	Повышено АЛТ	28.08.2018		отсутствует	назначено лечение	Без изменений
39	Контр.	Повышено АСТ	28.08.2018		отсутствует	назначено лечение	Без изменений
39	Контр.	Повышено АЛТ	21.11.2018		отсутствует	назначено лечение	Без изменений
39	Контр.	Повышено АСТ	21.11.2018		отсутствует	назначено лечение	Без изменений
41	Контр.	Тромбоцитопения	09.08.2018	12.09.2018	отсутствует	назначено лечение	Выздоровление без последствий
41	Контр.	Лейкопения	07.11.2018		отсутствует	назначено лечение	Выздоровление без последствий
41	Контр.	Повышено АЛТ			отсутствует	назначено лечение	Выздоровление без последствий
41	Контр.	Повышено АСТ			отсутствует	назначено лечение	Выздоровление без последствий
60	Осн.	Повышена температура тела	21.04.2019	23.04.2019	возможна	Отмена исследуем. препарата	Выздоровление без последствий
60	Осн.	Повышена температура тела	27.04.2019	28.04.2019	возможна	Отмена исследуем. препарата	Выздоровление без последствий

Таблица 15.8.2 — Итоговые результаты анализа ПР/ПЯ в группах

	Основная группа n (%)	Контрольная группа n (%)
Пациентов, оцененных по анализу ПР/ПЯ	30	29
Количество ПР/ПЯ	42	36
Пациенты с ПР/ПЯ	17 (56,7)	10 (35,5)
Количество серьезных ПР/ПЯ	10	14
Пациенты с серьезными ПР/ПЯ	8 (26,7)	3 (10,3)
Пациенты включены через ПР/ПЯ	1 (3,3)	0 (0,0)
Пациенты, которым была уменьшена доза через	0 (0)	0 (0,0)

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

ПР/ПЯ		
N = Количество пациентов по совокупности те, что анализируются; n = Количество пациентов; В одной строке пациенты включались только один раз.		

Таблица 15.8.3 — Результаты анализа ПР/ПЯ для основной группы

Название по РТ	ПР/ПЯ*		Пациенты**	
	n	%	n	%
Всего	42	100	17	56,7
Лейкоцитопения	8	19,0	5	16,7
Повышение АЛТ	9	21,4	4	13,3
Повышение АСТ	2	4,8	2	6,7
Повышение креатинина	2	4,8	1	3,3
Повышение температуры тела	2	4,8	1	3,3
Тромбоземболия легочной артерии	1	2,4	1	3,3
Тромбоцитопения	11	26,2	7	23,3

*42 = 100 % (N – Количество ПР/ПЯ).
** 30 = 100 %, Возможный учет пациентов несколько раз (n – количество пациентов в группе (анализ переносимости))

Таблица 15.8.4 – Результаты анализа ПР/ПЯ для контрольной группы

Название по РТ	ПР/ПЯ*		Пациенты**	
	n	%	n	%
Всего	36	100	10	35,5
Запоры	1	2,8	1	3,4
Лейкоцитопения	10	27,8	4	13,8
Повышение АЛТ	7	19,4	4	13,8
Повышение АСТ	9	25,0	5	17,2
Повышение креатинина	3	8,3	1	3,4
Тромбоцитопения	12	33,3	7	24,1

*36 = 100 % (N – Количество ПР/ПЯ).
** 29 = 100 %, %, Возможный учет пациентов несколько раз (n – количество пациентов в группе (анализ переносимости))

15.9 Обсуждение результатов исследования

Это открытое, одноцентровое, рандомизированное, сравнительное, параллельное исследование было проведено с 01.07.2016 г. по 27.02.2020 г. в отделе адъювантных методов лечения при опухолях ЦНС Государственного учреждения «Институт нейрохирургии. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины». Протокол и материалы клинического исследования были одобрены

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

ЦОИВ (МОЗ Украины) и Комиссией по вопросам этики ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», в котором проводилось исследование. Исследование проводилось согласно Хельсинкской декларации, международным принципам проведения клинических исследований (ICH GCP), действующему законодательству Украины, а также утвержденным Протоколом исследования. Все пациенты дали письменное информационное согласие на участие в исследовании до проведения любых скрининговых процедур.

Целью данного исследования была оценка эффективности и переносимости препарата Доновит-ВС, таблетки, производства ООО «Астрафарм», который применяли у больных глиобластомой на фоне химиотерапии по сравнению с группой больных, получавших только химиотерапию.

В качестве главной переменной эффективности была общая выживаемость пациентов в течение 12 месяцев от начала лечения.

В качестве второстепенных переменных были: однолетняя выживаемость без прогрессирования, медиана выживаемости, степень проявления токсичности химиотерапии по шкале CTC NCIC, качество жизни по шкале Европейской организации по исследованию и лечению рака - EORTC-QLQ-C3.

Общий план исследования включал скрининг - 3-7 дней, излечение и наблюдение - 360 дней.

В исследования включались пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет с гистологически подтвержденным диагнозом: глиобластома, IV стадия анаплазии. В исследования включались пациенты после хирургической резекции или биопсии опухоли и курса лучевой терапии (общая доза облучения 60 Грей). Все, включенные в исследование пациенты, имели функциональный статус по шкале ECOG от 0 до 2 баллов и ожидаемую продолжительность жизни не менее 12 недель. Дополнительные критерии включали: достаточный резерв костного мозга (содержимое лейкоцитов $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина $\geq 100 \text{ г/л}$), а также достаточную функцию печени и почек (креатинин ниже в 1,25 раза, АСТ, АЛТ не превышают верхний предел нормы более чем в 2,5 раза, общий билирубин не превышает верхний предел нормы больше, чем в 1,5 раза). Больных не включали в исследование в случае какого-либо нестабильного терапевтического или психиатрического состояния, которое, по мнению исследователя, могло нарушить способность пациента

завершить исследование или препятствовать участию в нем. Не могли участвовать в исследовании беременные или кормящие грудью женщины.

В исследовании было рандомизировано 60 пациентов, из них: 30 пациентов - в группу с назначением препарата Доновит-ВС (основная группа) и 30 пациентов - в группу без назначения препарата Доновит-ВС (контрольная группа).

Исследуемые группы были сравнимы по полу и возрасту, клинической симптоматике, данным лабораторных исследований, а также по всем параметрам, имевшим значение для оценки эффективности и безопасности.

Пациентам основной и контрольной групп назначали химиотерапию в соответствии с международными стандартами лечения глиобластомы по одной из следующих схем:

1. Темозоломид в виде 6 циклов адъювантной терапии в дозе 150-200 мг/м² 1 раз в сутки в течение 5 дней 28-дневного цикла (5 дней - прием темозоломида 23 дня - без приема препарата).

2. Ломустин 130 мг/м² per os однократно каждые 4-6 недель. Курс – 12 месяцев.

3. Схема PCV: прокарбазин + ломустин + винкрестин каждые 4-6 недель: 1-ый день - ломустин 130 мг/м² per os, 8-й, 28-й день – винкрестин 1,0 мг/м² внутривенно. С 8 по 22 день включительно прокарбазин по 50 мг 2 раза в день per os.

Кроме этого, пациенты основной группы получали исследуемый препарат Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм» по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 12 месяцев. Препарат назначали сразу после окончания курса лучевой терапии, одновременно с назначением ХТ.

В анализ эффективности было включено 57 пациентов, из них: 28 пациентов основной группы и 29 пациентов контрольной. В анализ эффективности не были включены пациенты № 27 (развитие ПЯ с летальным исходом через 2 месяца после Визита 1 – тромбоэмболия легочной артерии), № 42 (ложное включение в исследование – не подтвердился диагноз «глиобластома» и №60 (развитие ПР на 3-й день после приема исследуемого препарата, которая нуждалась в его отмене).

В анализ безопасности и переносимости было включено 59 пациентов, из них 29 пациентов основной группы, получавших на фоне противоопухолевой химиотерапии исследуемый препарат Доновит-ВС и 30 пациентов контрольной группы, получавших только химиотерапию.

Итоговые результаты анализа эффективности

Результаты исследования продемонстрировали, что у пациентов, получавших препарат Доновит-ВС в комбинации с ХТ, было достигнуто достоверное увеличение показателей общей однолетней выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Анализ токсического профиля ХТ, в целом, не выявил значимых различий между группами. Также, не было выявлено статистически достоверной разницы между группами, при анализе качества жизни по шкале QL2 опросника EORTC QLQ-C30B и при анализе состояния пациентов по шкале ECOG в процессе исследования.

Оценка эффективности по главной переменной.

1. Среднее арифметическое время однолетней (365-дневной) общей выживаемости (оценка была ограничена наибольшим цензурированным временем выживания) составило 347,5 дней у основной группы и 309,45 дней у контрольной группы, что свидетельствует в пользу превышающей эффективности лечения в основной группе.

По результатам сравнения кривых общей однолетней (365-дневной) выживаемости в группах с помощью логрангового критерия, однолетняя выживаемость в основной группе была статистически значима выше в сравнении с контрольной группой ($p = 0,030$), что позволяет сделать вывод о превышающей эффективности применения препарата Доновит-ВС в сравнении с терапией без применения этого препарата.

Оценка эффективности по второстепенным переменным:

1. Среднее арифметическое времени однолетней безрецидивной выживаемости (оценка была ограничена наибольшим цензурированным временем безрецидивного выживания, при условии 12-месячного наблюдения) составляло 11,5 месяца в основной группе и 9,2 месяца в контрольной группе, что свидетельствует в пользу превышающей эффективности лечения в основной группе.

2. Медиана однолетней безрецидивной выживаемости у основной группы отсутствовала, так как рецидив в течение исследования развился менее чем у 50% пациентов основной группы, а у контрольной группы медиана безрецидивной выживаемости составляла 9 месяцев.

3. По результатам сравнения кривых однолетней безрецидивной выживаемости в группах с помощью логрангового критерия, однолетняя безрецидивная выживаемость в основной группе была статистически значимо

выше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$) что позволяет сделать вывод о превышающей эффективности терапии при применении препарата Доновит-ВС в сравнении с терапией без применения этого препарата.

4. Общая однолетняя (365 дней) выживаемость пациентов в основной группе составила 78,6 %, а в контрольной группе - 51,7 %. Формально, различия между группами являются статистически незначимыми ($p = 0,052$). Однако то, что разница долей выживших пациентов [основная – контрольная] составляет 26,8 %, свидетельствует в пользу превышающей эффективности терапии с применением препарата Доновит-ВС в сравнении с терапией без применения этого препарата.

5. Безрецидивная однолетняя выживаемость пациентов в основной группе составила 75,0 %, а в контрольной группе - 34,5 %. Разница между основной и контрольной группами составила 40,5 %. Отличия между группами статистически значимы ($p = 0,003$), что позволяет сделать вывод о превышающей эффективности терапии с применением препарата Доновит-ВС в сравнении с терапией без применения этого препарата.

6. На основании статистического анализа данных токсичности ХТ и безопасности проведенного лечения в группах, были получены следующие данные:

1) Анализ показателей гемодинамики показал отсутствие существенных изменений в процессах исследования, в большинстве случаев, в обеих группах. Были отмечены незначительные колебания АД, ЧСС и температуры тела на различных этапах наблюдения, однако они не были клинически значимыми. Это свидетельствует об отсутствии негативного влияния проводимой терапии на показатели гемодинамики и температуру тела.

2) У пациентов обеих групп в процессе исследования отмечалось снижение уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Данные изменения отвечали профилю токсичности применявшихся химиотерапевтических препаратов и свидетельствовали о негативном действии ХТ на кроветворную систему.

3) Отличия между группами по наличию лейкоцитопении и тромбоцитопении были статистически незначимыми на всех визитах, хотя наблюдалась некоторая тенденция при визите 6 к меньшей доле пациентов с лейкоцитопенией в основной группе 7 (5,5). Однако, при интерпретации этих результатов следует учитывать то, что к моменту окончания исследования в анализ было включено 20 пациентов основной группы, и только 9 пациентов контрольной.

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

4) Отличия между группами по гематологическим показателям были статистически незначимыми на всех визитах, что свидетельствует об отсутствии негативного воздействия исследуемого препарата, на кроветворную систему.

5) У пациентов обеих групп отмечалось повышение уровней АЛТ, АСТ и общего билирубина на определенных визитах, что явилось результатом влияния ХТ на гепатобилиарную систему.

6) Статистически значимых различий между группами по лабораторным показателям биохимического анализа крови обнаружено не было ни на одном из визитов. Наблюдавшиеся различия были, как правило, связаны с исходным состоянием больных и полученными перед визитами курсами ХТ.

7) Статистически значимых различий между группами по лабораторным показателям биохимического анализа крови, нормам и отклонениям от нее, обнаружен не был ни для одного из показателей ни на одном из визитов.

8) Вышеуказанное, свидетельствует об отсутствии отрицательного воздействия исследуемого препарата, на показатели биохимического анализа крови.

9) По результатам анализа лабораторных показателей общего анализа мочи не было выявлено статистически значимых различий между группами ни для одного из показателей ни на одном из визитов, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния исследуемого препарата, на показатели общего анализа мочи.

10) Отличия между группами по патологии сердечно-сосудистой системы, по данным ЭКГ, были статистически незначительными на каждом из визитов, что свидетельствует об отсутствии негативного воздействия исследуемого препарата, на показатели ЭКГ.

11) В процессе лечения, по данным ЭКГ, неспецифические патологические изменения были выявлены у 6 пациентов (21,4%) основной группы и у 4 (13,8%) пациентов контрольной, а различия между группами были статистически незначимыми ($p = 0,50$). Нарушение сердечного ритма 1-2-й степени токсичности наблюдалось у 2 (7,7%) пациентов основной группы и у 4 (16,7%) пациентов контрольной группы. Отличия между группами также были статистически незначимыми ($p = 0,670$).

12) Не были выявлены также статистически значимые различия между группами по другим параметрам негематологической токсичности ХТ, такими, как гастроинтестинальная токсичность (запор, тошнота/рвота, диарея), ее проявления отмечены у 20 (71,4%) пациентов основной группы и у 16 (55,2%) пациент контрольной.

13) Подытоживая вышеупомянутое, можно утверждать, что общий профиль токсичности для группы пациентов, получавших на фоне ХТ Доновит-ВС, статистически значимо не отличался от группы, получавшей только ХТ.

7. Динамика оценок качества жизни по шкале QL2 опросника EORTC QLQ-C30 в процессе лечения была незначительной в обеих группах. Некоторое увеличение средних значений у контрольной группы на последнем визите было связано с тем, что у контрольной группы пациенты с плохими оценками качества жизни выбыли, в то время как у основной группы часть пациентов с плохими оценками качества жизни еще присутствовали на последнем визите (в анализ было включено 20 пациентов основной группы, и только 9 пациентов контрольной).

8. В результате статистического анализа оценок состояния пациентов по шкале ECOG не было выявлено статистически значимых различий между группами ни на одном из визитов.

Результаты анализа переносимости.

В ходе исследования было зарегистрировано 42 ПР/ПЯ у 17 (56,7%) пациентов основной группы (с применением Доновита-ВС) и 35 ПР/ПЯ у 10 (34,5%) пациентов контрольной группы (без применения Доновита-ВС).

Из них, в основной группе было зарегистрировано 10 серьезных ПЯ/ПР у 8 (26,7 %) пациентов и у контрольной группы - 14 серьезных ПР/ПЯ у 3 (10,3 %) пациентов.

В данном исследовании наиболее часто встречались следующие ПЯ/ПР: лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровня трансаминаз; со стороны желудочно-кишечного тракта, такие явления, как запоры, тошнота/рвота. Практически все ПЯ/ПР, зарегистрированные в процессе исследования, имели непосредственную связь с основным заболеванием и отвечали профилю токсичности химиотерапевтических препаратов, которые применялись.

В процессе исследования, у группы пациентов, принимавших исследуемый препарат не было зафиксировано аллергических и анафилактических реакций.

На основании проведенного статистического анализа, можно заключить, об отсутствия негативного влияния исследуемого препарата, на показатели гемодинамики и температуру тела, лабораторные показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи и на показатели ЭКГ.

Только в одном случае (пациент № 60, мужчина, возраст, 51 г., основная группа) наблюдалось повышение температуры тела, вероятно связанное, с применением исследуемого препарата Доновит-ВС. Пациенту был отменен Доновит-ВС и он был выведен из исследования.

На основании вышеперечисленного можно считать, что переносимость препарата Доновит-ВС была хорошей у 96,3% пациентов.

15.10 Выводы и рекомендации

1. Препарат Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм», назначавшиеся по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 12 месяцев на фоне ХТ, является эффективным средством в лечении пациентов больных глиобластомой.

2. На основании анализа данных клинического исследования была доказана превышающая эффективность лечения больных глиобластомой в группе пациентов, получавших на фоне противоопухолевой ХТ препарат Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм», в сравнении с группой пациентов, которые получали только ХТ. Это проявлялось в отношении общей однолетней выживаемости пациентов и однолетней безрецидивной выживаемости. Так, среднее арифметическое общей однолетней выживаемости составило 347,5 дней у основной группы и 309,45 у контрольной группы, различия между группами статистически значимые ($p = 0,030$). Среднее арифметическое однолетней безрецидивной выживаемости составляло 11,5 мес. в основной группе и 9,2 месяца в контрольной группе, различия между группами статистически значимо ($p < 0,001$).

Общая однолетняя выживаемость пациентов в основной группе составила 78,6 %, а в контрольной группе – 51,7 %. Разница долей выживших пациентов составляет 26,8 %. Безрецидивная однолетняя выживаемость пациентов в основной группы составила 75,0 %, а в контрольной группе – 34,5 %. Разница долей составляет 40,5%, различия между группами статистически значимы ($p = 0,003$).

Вышеуказанное, позволяет сделать вывод о превышающей эффективности терапии с применением препарата Доновит-ВС в сравнении с терапией без применения этого препарата у пациентов больных глиобластомой.

3. Общий профиль токсичности для группы пациентов, получавших на фоне ХТ препарат Доновит-ВС, статистически значимо и не выделялся от группы, получавшей только химиотерапию.

4. Не было выявлено статистически значимых различий оценок качества жизни по шкале QL2 опросника EORTC QLQ-C30 и оценок состояния пациентов по шкале ECOG между группами ни на одном из визитов.

5. Полученные в процессе исследования данные, свидетельствуют о безопасности и хорошей переносимости препарата Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм», назначаемого по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 12 месяцев на фоне противоопухолевой ХТ у пациентов больных глиобластомой.

6. На основании вышесказанного, препарат Доновит-ВС, таблетки производства ООО «Астрафарм», может быть рекомендован для медицинского применения у больных глиобластомами в качестве препарата сопровождения при проведении курса ХТ. Рекомендуемая схема лечения: по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 12 месяцев.

16. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Гоман А.В., Дементьева Л.А. Действие экстрактов молочая Палласа, шлемника байкальского, аконита ядовитого и золотого корня на развитие некоторых опухолей животных в эксперименте. // Актуальные проблемы современной онкологии, № 2, 1983, с. 22-24, Сибирский филиал Всесоюзного онкологического центра АМН СССР.
2. Волосянко М.И., сост. Традиционные методы предупреждения и лечения рака. // М.: Аквариум, 1994.
3. Гоникман Э.И., под ред. Пути исцеления. Мир лекарственных растений. // Минск: Сантана, 1994, с.66-67, 81-83.
4. Даников Н.И. Исцеление возможно. //М.: Рипод классик, 1997, с. 274-275.
5. Даников Н.И. Целительные силы природы. // М.: Рипод классик, 1997.
6. Зозуля Ю.А., Васильева И.Г., Главацкий А.Я. и др. (2007) Глиомы головного мозга (современное состояние проблемы и пути дальнейших поисков) / Под ред. Ю.А. Зозули. // Киев: УИПК «ЕксОб», 630 с.

7. Клинические испытания лекарств / Под ред. Мальцева В.И., Ефимцевой Т.К., Белоусова Ю.Б., Коваленко В.Н. — 2-е изд., перераб. и доп. // К.: МОРИОН, 2006. — 456 с.
8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. // К.: МОРИОН, 2002. — 160 с.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. // Киев, 2000. - 320 с.
- 10.Собецкий В.В. Нетрадиционные методы лечения рака. // Киев: Здоров'я, 1999. – 56 с.
- 11.Чубенко А.В., Бабич П.Н., Лапач С.Н., Ефимцева Т.К., Мальцев В.И. и др. / Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Методические рекомендации. // К.: Издательский дом «Авиценна», 2003.— 60 с.
- 12.Butrim A., Kozak O., Novopashinnaya V. et al. (2008) Analysis and response to chemotherapy and radiotherapy in newly diagnosed malignant glioma (153 patients). Material of conference «Perspectives in central nervous system malignancies (PCNSM 4)» // (Berlin, 28–29 March 2008). 104 p.
- 13.Conover, W. J., Iman, R. L. (1981). Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics. *American Statistician*, 35, 124-129.
- 14.Conover W. J, Iman RL: Analysis of covariance using the rank transformation. *Biometrics* 1982, 38:715-724.
- 15.Easaw J.C., Mason W.P., Perry J. et al. (2011) Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *Current Oncology*, 18(3): 126–136.
- 16.Nieder C., Adam M., Grosu A. L. (2006) Combined modality treatment of glioblastoma multiforme: the role of temozolomide. *Rev. Recent. Clin. Trials*, 1(1): 43–51.
- 17.S.C. Chow, J. Shao, H.Wang. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. — London: Taylor&Francis, 2003. — 358 p.

Приложение А
Схема рандомизации

Таблица А.1 - Схема рандомизации на 60 пациентов, которые распределяются в соотношении 1:1

Рандомизационный номер	Случайное число	Группа
01	0,830996	Контрольная
02	0,792088	Основная
03	0,148496	Основная
04	0,797718	Контрольная
05	0,382219	Контрольная
06	0,969718	Контрольная
07	0,371711	Основная
08	0,109764	Контрольная
09	0,751012	Основная
10	0,198545	Основная
11	0,929615	Основная
12	0,952896	Основная
13	0,921078	Основная
14	0,839958	Контрольная
15	0,800542	Основная
16	0,204617	Контрольная
17	0,82241	Основная
18	0,416479	Основная
19	0,479426	Контрольная
20	0,192624	Контрольная
21	0,034415	Основная
22	0,502388	Основная
23	0,305927	Основная
24	0,710435	Контрольная
25	0,739038	Основная
26	0,864348	Контрольная
27	0,042558	Основная
28	0,283013	Контрольная
29	0,92389	Контрольная
30	0,852028	Основная
31	0,702807	Основная
32	0,682393	Основная
33	0,83537	Основная
34	0,038733	Контрольная

Рандомизационный номер	Случайное число	Группа
35	0,629264	Контрольная
36	0,693304	Контрольная
37	0,681789	Контрольная
38	0,112023	Основная
39	0,821748	Контрольная
40	0,128793	Контрольная
41	0,586501	Контрольная
42	0,014343	Контрольная
43	0,515425	Основная
44	0,095858	Контрольная
45	0,791022	Контрольная
46	0,333643	Контрольная
47	0,008941	Основная
48	0,511061	Контрольная
49	0,108156	Основная
50	0,944008	Контрольная
51	0,742543	Контрольная
52	0,866164	Основная
53	0,625123	Контрольная
54	0,89628	Контрольная
55	0,626203	Основная
56	0,243747	Основная
57	0,656681	Основная
58	0,558686	Контрольная
59	0,617747	Основная
60	0,582835	Основная

Приложение Б

Шкала оценки степени токсичности химиотерапии CTC NCIC
(CTC NCIC - Common Toxicity Criteria National Cancer Institute)

Примечание: таблица заполняется исследователем на основании данных опроса пациента, а также лабораторного и объективного обследования. Регистрации данных производятся, начиная с 3-го визита.

Баллы	Степень токсичности
0 баллов	0
1 балл	I
2 балла	II
3 балла	III
4 балла	IV

Показатель	Степень токсичности	До лечения	Визит3	Визит 4	Визит 5	Визит 6
		Дата				
Гемоглобин, г/л						
>110 г/л	0					
95-109 г/л	I					
80-94 г/л	II					
65-79 г/л	III					
<65 г/л	IV					
Лейкоциты, 10⁹/л						
>4,0	0					
3-3,9	I					
2-2,9	II					
1,0-2,0	III					
<1,0	IV					
Гранулоциты 10⁹/л						
>2	0					
1,5-1,9	I					
1,0-1,4	II					
0,5-0,9	III					
<0,5	IV					
Тромбоциты 10⁹/л						
>100	0					
75-99	I					
50-74	II					
25-49	III					
<25	IV					
Кровотечение						
отсутствует	0					
Слабые петехии	I					
Не требуют лечения, или перелив крови	II					
Выраженное, требует перелив	III					

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

крови до 4 раз по 500 мл						
Необходимо перелив крови >, чем 4 раза по 500 мл	IV					
Билирубин						
<1,25 x N ^a	0					
1,25-2,5 x N ^a	I					
1,25-5,0 x N ^a	II					
5,1-10,0 x N ^a	III					
> 10,0 x N ^a	IV					
АСТ, АЛТ						
<1,25 x N ^a	0					
1,25-2,5 x N ^a	I					
1,25-5,0 x N ^a	II					
5,1-10,0 x N ^a	III					
> 10,0 x N ^a	IV					
Диарея						
Отсутствует	0					
Исчезает меньше, чем за 2 суток	I					
Терпима больше 2 суток	II					
Нетерпима, требует лечения	III					
Геморрагии и дегидратация, требует в/в вливания жидкости	IV					
Тошнота, рвота						
Отсутствует	0					
Тошнота	I					
Рвота, которая проходит	II					
Рвота, которая требует лечения	III					
Нестерпимая рвота	IV					
Состояние полости рта						
Без изменений	0					
Зуд, изжога, эритема	I					
Эритема, язвы, прием пищи свободный	II					
Язвы, тяжело принимать пищу, необходима только жидкая еда	III					
Принимать пищу невозможно	IV					
Протеинурия						
Отсутствует	0					
1+<0,3 г/л	I					
2-3+<3-10 г/л	II					
4+<10 г/л	III					
Нефротический синдром	IV					
Обструкционная уропатия	0					
Легочные изменения						
Отсутствуют	0					
Рентгенологические изменения минимальны	I					
Умеренные симптомы, которые не требуют специального лечения	II					
Периодическая одышка в покое	III					
Одышка постоянная, требует постоянного нахождения в постели	IV					
Температура						
Нормальная	0					
Меньше 38°C	I					

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

38°C-40°C	II				
Больше 40°C	III				
Повышение температуры со снижением АД/коллапс	IV				
Аллергические реакции					
Отсутствуют	0				
Дерматит или отек	I				
Бронхоспазм, не требующий лечения	II				
Бронхоспазм, требующий лечения	III				
Анафилактический шок	IV				
Кожные проявления					
Отсутствуют	0				
Эритема	I				
Сухое шелушение, везикулы, зуд	II				
Мокрое шелушение, язвы	III				
Некрозы, требующие оперативного вмешательства, дерматит со сдвиганием	IV				
Волосы					
Без изменений	0				
Минимальная потеря волос	I				
Умеренная гнездовая алопеция	II				
Полная, но восстанавливаемая алопеция	III				
Полная, но невосстанавливаемая алопеция	IV				
Инфекция					
Отсутствует	0				
Местная	I				
Средней степени	II				
Тяжелая	III				
Угрожающая, сепсис	IV				
Нарушения сердечного ритма					
Отсутствуют	0				
Синусовая тахикардия > 100 уд/мин в покое	I				
Однофокусная желудочковая экстрасистолия, мерцательная аритмия	II				
Многофокусная экстрасистолия	III				
Желудочковая тахикардия	IV				
Нарушения функции сердца					
Отсутствуют	0				
Бессимптомные нарушения сердечной деятельности	I				
Проходящая симптоматическая дисфункция, не требующая лечения	II				
Симптоматическая дисфункция, корригирующаяся лечением	III				
Симптоматическая дисфункция, не корригирующаяся лечением	IV				
Перикардит					
Отсутствует	0				
Бессимптомное накопление	I				

жидкости						
Симптоматические нарушения, не требующие лечения	II					
Тампонада, требующая лечения, функции миокарда	III					
Тампонада, требующая хирургического вмешательства	IV					
Нейротоксичность: состояние						
Настороженность	0					
Проходящая сонливость	I					
Сонливость/время, которое нет сна <50%	II					
Сонливость/время, которое нет сна >50%	III					
Кома	IV					
Периферические нейропатии						
Отсутствуют	0					
Парестезии/или снижение сухожильных рефлексов	I					
Тяжелые парестезии, умеренная слабость	II					
Непереносимые парестезии, потеря двигательных реакций	III					
Паралич	IV					
Запоры						
Отсутствует	0					
Редкие	I					
Умеренные	II					
Зуд живота	III					
Вздутие живота, рвота	IV					
Боль						
Отсутствует	0					
Слабая	I					
Умеренная	II					
Сильная	III					
Непереносимая, требующая применения наркотиков	IV					
Сумма баллов						

№^a – верхняя граница нормальных показателей.

б - запоры, которые не связаны с применением наркотиков.

в - боль, связанная с лечением, а не с болезнью.

Приложение В
Анкета для оценки качества жизни Европейской организации
исследования и лечения рака EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа, наиболее точно отражающего Вашу ситуацию. Здесь нет "верных" или "неверных" ответов. Вся предоставленная Вами информация будет сохранена в тайне.

Пожалуйста, укажите:

Ваши инициалы (первые буквы Ф.И.О.) _____

Дату рождения (день, месяц, год): _____

Сегодняшнюю дату (день, месяц, год): _____

		Нет	Скорее нет, чем да	Скорее да, чем нет	Да
1.	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?				
2.	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая большую прогулку?				
3.	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая небольшую прогулку на улице?				
4.	Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?				
5.	Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?				

В течение последней недели:

		Нет	Скорее нет, чем да	Скорее да, чем нет	Да
6.	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?				
7.	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени?				
8.	Была ли у Вас одышка?				
9.	Была ли у Вас боль?				
10.	Нуждались ли Вы в отдыхе?				

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Приложение Г
Дополнительные результаты статистического анализа

Таблица Г.1 – Результаты проверки нормальности распределения данных, что описывают пациентов, включенных до РР-анализа эффективности

Параметр	Статистика Шапиро-Уилка	df	р-значения	Заключение о нормальности распределения*
Возраст, лет	0,898	59	<0,001	Не Нормальный
Масса тела, кг	0,982	59	0,545	Нормальный
ИМТ, кг/м ²	0,974	59	0,250	Нормальный
ЕСОГ, баллы	0,702	59	<0,001	Не Нормальный
Лейкоциты, x 10 ⁹ кл/л	0,953	59	0,024	Нормальный
Нейтрофилы	0,974	59	0,241	Нормальный
Тромбоциты, x 10 ⁹ кл/л	0,936	59	0,004	Не Нормальный
Гемоглобин, г/л	0,988	59	0,837	Нормальный
АЛТ, Од/л	0,964	59	0,076	Нормальный
АСТ, Од/л	0,849	59	<0,001	Не Нормальный
Билирубин общий, млмоль/л	0,929	59	0,002	Не Нормальный
Креатинин, мкмоль/л	0,972	59	0,185	Нормальный

* Вычислено при уровне значимости 0,01.

Таблица Г.2 – Результаты проверки нормальности распределения данных при проверке выходной однородности групп и анализа эффективности и переносимости

Параметр	Группа	Статистика Шапиро-Уилка	df	р-значения	Заключение о нормальности распределения *
Возраст	Основная	0,859	28	0,001	Не Нормальный
	Контрольная	0,918	29	0,027	Нормальный
Рост	Основная	0,976	28	0,737	Нормальный
	Контрольная	0,928	29	0,048	Нормальный
Масса тела	Основная	0,979	28	0,832	Нормальный
	Контрольная	0,967	29	0,475	Нормальный
ИМТ	Основная	0,972	28	0,638	Нормальный
	Контрольная	0,935	29	0,074	Нормальный

Параметр	Группа	Статистика Шапиро-Уилка	df	р-значения	Заключение о нормальности распределения *
ЕСОG для визита 1, баллы	Основная	0,451	28	<0,001	Не Нормальный
	Контрольная	0,770	29	<0,001	Не Нормальный
Количество курсив ХТ	Основная	0,950	28	0,196	Нормальный
	Контрольная	0,904	29	0,012	Нормальный
САТ для В1	Основная	0,879	28	0,004	Не Нормальный
	Контрольная	0,934	29	0,069	Нормальный
ДАТ для В1	Основная	0,879	28	0,004	Не Нормальный
	Контрольная	0,945	29	0,138	Нормальный
ЧСС для В1	Основная	0,933	28	0,072	Нормальный
	Контрольная	0,837	29	<0,001	Не Нормальный
Температура тела для В1	Основная	0,697	28	<0,001	Не Нормальный
	Контрольная	0,530	29	<0,001	Не Нормальный
Лейкоциты для В1	Основная	0,929	28	0,057	Нормальный
	Контрольная	0,926	29	0,042	Нормальный
Эритроциты для В1	Основная	0,974	28	0,702	Нормальный
	Контрольная	0,970	29	0,556	Нормальный
Гематокрит для В1	Основная	0,554	28	0,000	Не Нормальный
	Контрольная	0,969	29	0,521	Нормальный
Гемоглобин для В1	Основная	0,971	28	0,609	Нормальный
	Контрольная	0,944	29	0,129	Нормальный
Тромбоциты для В1	Основная	0,913	28	0,024	Нормальный
	Контрольная	0,898	29	0,009	Не Нормальный
Нейтрофилы для В1	Основная	0,959	28	0,327	Нормальный
	Контрольная	0,967	29	0,482	Нормальный
Лимфоциты для В1	Основная	0,950	28	0,197	Нормальный
	Контрольная	0,949	29	0,169	Нормальный
Моноциты для В1	Основная	0,872	28	0,003	Не Нормальный
	Контрольная	0,888	29	0,005	Не Нормальный
Эозинофилы для В1	Основная	0,823	28	0,000	Не Нормальный
	Контрольная	0,406	29	0,000	Не Нормальный
Базофилы для В1	Основная	0,433	28	0,000	Не Нормальный
	Контрольная	0,412	29	0,000	Не Нормальный
СОЕ для В1	Основная	0,780	28	0,000	Не Нормальный

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Параметр	Группа	Статистика Шапиро-Уилка	df	р-значения	Заключение о нормальности распределения *
	Контрольная	0,816	29	0,000	Не Нормальный
АСТ для В1	Основная	0,905	28	0,015	Нормальный
	Контрольная	0,838	29	0,000	Не Нормальный
АЛТ для В1	Основная	0,975	28	0,710	Нормальный
	Контрольная	0,942	29	0,115	Нормальный
Билирубин общий для В1	Основная	0,907	28	0,017	Нормальный
	Контрольная	0,946	29	0,141	Нормальный
Белок общий для В1	Основная	0,992	28	0,998	Нормальный
	Контрольная	0,912	29	0,019	Нормальный
Креатинин для В1	Основная	0,811	28	0,000	Не Нормальный
	Контрольная	0,982	29	0,879	Нормальный
Глюкоза для В1	Основная	0,905	28	0,015	Нормальный
	Контрольная	0,838	29	0,000	Не Нормальный
Удельный вес для В1	Основная	0,841	28	0,001	Не Нормальный
	Контрольная	0,970	29	0,571	Нормальный
рН для В1	Основная	0,188	28	0,000	Не Нормальный
	Контрольная	0,572	29	0,000	Не Нормальный
Белок у моче для В1	Основная	0,188	28	0,000	Не Нормальный
	Контрольная	0,412	29	0,000	Не Нормальный
Лейкоциты у моче для В1	Основная	0,854	28	0,001	Не Нормальный
	Контрольная	0,419	29	0,000	Не Нормальный
Эритроциты в моче для В1	Основная	0,589	28	0,000	Не Нормальный
	Контрольная	0,584	29	0,000	Не Нормальный
Цилиндры для В1	Основная	0,188	28	0,000	Не Нормальный
	Контрольная	0,184	29	0,000	Не Нормальный

Таблица Г.3 — Дополнительные ранговые статистики, полученные при сравнении групп

Переменная	Группа	n	Средний ранг	Сума рангов
Возраст	Основная	28	31,52	882,50
	Контрольная	29	26,57	770,50
	Всего	57		
ЕСОГ для В1	Основная	28	31,43	880
	Контрольная	29	26,66	773

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Переменная	Группа	n	Средний ранг	Сума рангов
	Всего	57		
САТ для В1	Основная	28	28,93	810,00
	Контрольная	29	29,07	843,00
	Всего	57		
ДАТ для В1	Основная	28	27,93	782,00
	Контрольная	29	30,03	871,00
	Всего	57		
ЧСС для В1	Основная	28	28,57	800,00
	Контрольная	29	29,41	853,00
	Всего	57		
Температура тела для В1	Основная	28	28,64	802,00
	Контрольная	29	29,34	851,00
	Всего	57		
Гематокрит для В1	Основная	28	25,93	726,00
	Контрольная	29	31,97	927,00
	Всего	57		
Тромбоциты для В1	Основная	28	33,20	929,50
	Контрольная	29	24,95	723,50
	Всего	57		
Моноциты для В1	Основная	28	27,63	773,50
	Контрольная	29	30,33	879,50
	Всего	57		
Эозинофилы для В1	Основная	28	32,05	897,50
	Контрольная	29	26,05	755,50
	Всего	57		
Базофилы для В1	Основная	28	29,14	816,00
	Контрольная	29	28,86	837,00
	Всего	57		
СОЕ для В1	Основная	28	29,95	838,50
	Контрольная	29	28,09	814,50
	Всего	57		
АСТ для В1	Основная	28	29,63	829,5
	Контрольная	29	28,4	823,5
	Всего	57		
Глюкоза для В1	Основная	28	29,34	821,5
	Контрольная	29	28,67	831,5

Переменная	Группа	n	Средний ранг	Сума рангов
	Всего	57		
Удельный вес для В1	Основная	28	29,00	812,00
	Контрольная	29	29,00	841,00
	Всего	57		
РФ для В1	Основная	28	25,39	711,00
	Контрольная	29	32,48	942,00
	Всего	57		
Белок в моче для В1	Основная	28	27,52	770,50
	Контрольная	29	30,43	882,50
	Всего	57		
Лейкоциты в моче для В1	Основная	28	29,43	824,00
	Контрольная	29	28,59	829,00
	Всего	57		
Эритроциты в моче для В1	Основная	28	28,79	806,00
	Контрольная	29	29,21	847,00
	Всего	57		
Цилиндры для В1	Основная	28	29,00	812,00
	Контрольная	29	29,00	841,00
	Всего	57		

Таблица Г.4 – Результаты сравнения групп на визитах при помощи ANCOVA

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
Лейкоциты [В3]	Corrected Model	41,956 ^a	2	20,98	4,35	0,018
	Intercept	47,62	1	47,62	9,88	0,003
	Лейкоциты [В1]	41,94	1	41,94	8,70	0,005
	Группа	0,15	1	0,15	0,03	0,860
	Ошибка	260,28	54	4,82		
	Всего	1694,13	57			
	Corrected Total	302,24	56			
Лейкоциты [В4]	Corrected Model	17,837 ^a	2	8,92	0,93	0,403
	Intercept	77,45	1	77,45	8,06	0,007
	Лейкоциты [В1]	17,83	1	17,83	1,85	0,180
	Группа	0,11	1	0,11	0,01	0,917
	Ошибка	422,99	44	9,61		
	Всего	1694,19	47			
	Corrected Total	440,83	46			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
Лейкоциты [B5]	Corrected Model	,182 ^a	2	0,09	0,01	0,985
	Intercept	138,00	1	138,00	22,34	0,000
	Лейкоциты [B1]	0,01	1	0,01	0,00	0,965
	Группа	0,18	1	0,18	0,03	0,866
	Ошибка	203,85	33	6,18		
	Всего	1184,77	36			
	Corrected Total	204,04	35			
Лейкоциты [B6]	Corrected Model	9,433 ^a	2	4,72	1,05	0,363
	Intercept	71,86	1	71,86	16,07	0,000
	Лейкоциты [B1]	1,85	1	1,85	0,41	0,525
	Группа	8,47	1	8,47	1,89	0,180
	Ошибка	116,25	26	4,47		
	Всего	783,33	29			
	Corrected Total	125,69	28			
Гемоглобин [B3]	Corrected Model	1991,329 ^a	2	995,66	5,38	0,007
	Intercept	4419,49	1	4419,49	23,87	0,000
	Гемоглобин [B1]	1878,72	1	1878,72	10,15	0,002
	Группа	60,52	1	60,52	0,33	0,570
	Ошибка	10000,04	54	185,19		
	Всего	1049197,00	57			
	Corrected Total	11991,37	56			
Гемоглобин [B4]	Corrected Model	4682,326 ^a	2	2341,16	10,02	0,000
	Intercept	1208,04	1	1208,04	5,17	0,028
	Гемоглобин [B1]	4033,65	1	4033,65	17,26	0,000
	Группа	221,58	1	221,58	0,95	0,335
	Ошибка	10281,08	44	233,66		
	Всего	830463,00	47			
	Corrected Total	14963,40	46			
Гемоглобин [B5]	Corrected Model	6087,469 ^a	2	3043,73	10,93	0,000
	Intercept	174,80	1	174,80	0,63	0,434
	Гемоглобин [B1]	5807,41	1	5807,41	20,86	0,000
	Группа	26,23	1	26,23	0,09	0,761
	Ошибка	9186,17	33	278,37		
	Всего	635955,00	36			
	Corrected Total	15273,64	35			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
Гемоглобин [B6]	Corrected Model	1424,736a	2	712,37	2,02	0,153
	Intercept	1295,22	1	1295,22	3,67	0,067
	Гемоглобин [B1]	1400,59	1	1400,59	3,97	0,057
	Группа	5,79	1	5,79	0,02	0,899
	Ошибка	9182,71	26	353,18		
	Всего	484720,00	29			
	Corrected Total	10607,45	28			
Тромбоциты [B3]	Corrected Model	9556,169a	2	4778,08	1,29	0,283
	Intercept	61599,80	1	61599,80	16,67	0,000
	Тромбоциты [B1]	9297,07	1	9297,07	2,52	0,119
	Группа	1276,37	1	1276,37	0,35	0,559
	Ошибка	199578,08	54	3695,89		
	Всего	1905068,00	57			
	Corrected Total	209134,25	56			
Тромбоциты [B4]	Corrected Model	10858,020 ^a	2	5429,01	1,97	0,151
	Intercept	30478,10	1	30478,10	11,08	0,002
	Тромбоциты [B1]	10305,64	1	10305,64	3,75	0,059
	Группа	1945,01	1	1945,01	0,71	0,405
	Ошибка	121047,90	44	2751,09		
	Всего	1335746,00	47			
	Corrected Total	131905,91	46			
Тромбоциты [B5]	Corrected Model	54074,998a	2	27037,50	11,96	0,000
	Intercept	6250,35	1	6250,35	2,77	0,106
	Тромбоциты [B1]	35578,94	1	35578,94	15,74	0,000
	Группа	7966,10	1	7966,10	3,52	0,069
	Ошибка	74587,97	33	2260,24		
	Всего	1150447,00	36			
	Corrected Total	128662,97	35			
Тромбоциты [B6]	Corrected Model	22538,385a	2	11269,19	2,67	0,088
	Intercept	23623,27	1	23623,27	5,60	0,026
	Тромбоциты [B1]	14627,76	1	14627,76	3,47	0,074
	Группа	1935,44	1	1935,44	0,46	0,504
	Ошибка	109688,44	26	4218,79		
	Всего	1142218,00	29			
	Corrected Total	132226,83	28			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
Эритроциты [B3]	Corrected Model	4,673 ^a	2	2,34	10,02	0,000
	Intercept	1,75	1	1,75	7,51	0,008
	Эритроциты [B1]	4,17	1	4,17	17,87	0,000
	Группа	0,44	1	0,44	1,88	0,176
	Ошибка	12,59	54	0,23		
	Всего	1106,66	57			
	Corrected Total	17,26	56			
Эритроциты [B4]	Corrected Model	4,891 ^a	2	2,45	6,59	0,003
	Intercept	1,07	1	1,07	2,88	0,097
	Эритроциты [B1]	4,19	1	4,19	11,30	0,002
	Группа	0,39	1	0,39	1,06	0,309
	Ошибка	16,33	44	0,37		
	Всего	870,84	47			
	Corrected Total	21,22	46			
Эритроциты [B5]	Corrected Model	4,581 ^a	2	2,29	5,44	0,009
	Intercept	0,30	1	0,30	0,72	0,403
	Эритроциты [B1]	4,31	1	4,31	10,23	0,003
	Группа	0,20	1	0,20	0,47	0,499
	Ошибка	13,89	33	0,42		
	Всего	665,41	36			
	Corrected Total	18,47	35			
Эритроциты [B6]	Corrected Model	3,866 ^a	2	1,93	4,26	0,025
	Intercept	0,12	1	0,12	0,27	0,605
	Эритроциты [B1]	3,84	1	3,84	8,45	0,007
	Группа	0,00	1	0,00	0,00	0,999
	Ошибка	11,81	26	0,45		
	Всего	535,08	29			
	Corrected Total	15,67	28			
Нейтрофилы [B3]	Corrected Model	1440,643 ^a	2	720,32	9,11	0,000
	Intercept	1688,44	1	1688,44	21,35	0,000
	Нейтрофилы [B1]	1105,06	1	1105,06	13,98	0,000
	Группа	401,88	1	401,88	5,08	0,028
	Ошибка	4269,59	54	79,07		
	Всего	258417,29	57			
	Corrected Total	5710,24	56			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
Нейтрофилы [B4]	Corrected Model	546,321 ^a	2	273,16	3,24	0,049
	Intercept	1958,81	1	1958,81	23,24	0,000
	Нейтрофилы [B1]	536,48	1	536,48	6,37	0,015
	Группа	10,58	1	10,58	0,13	0,725
	Ошибка	3707,82	44	84,27		
	Всего	211953,62	47			
	Corrected Total	4254,14	46			
Нейтрофилы [B5]	Corrected Model	728,718 ^a	2	364,36	1,96	0,158
	Intercept	1631,07	1	1631,07	8,75	0,006
	Нейтрофилы [B1]	594,24	1	594,24	3,19	0,083
	Группа	176,64	1	176,64	0,95	0,337
	Ошибка	6149,66	33	186,35		
	Всего	176292,94	36			
	Corrected Total	6878,38	35			
Нейтрофилы [B6]	Corrected Model	367,824 ^a	2	183,91	1,10	0,348
	Intercept	1881,12	1	1881,12	11,23	0,002
	Нейтрофилы [B1]	105,04	1	105,04	0,63	0,436
	Группа	335,54	1	335,54	2,00	0,169
	Ошибка	4353,64	26	167,45		
	Всего	133819,33	29			
	Corrected Total	4721,47	28			
Лимфоциты [B3]	Corrected Model	1763,785 ^a	2	881,89	15,03	0,000
	Intercept	1374,32	1	1374,32	23,43	0,000
	Лимфоциты [B1]	1511,27	1	1511,27	25,76	0,000
	Группа	235,25	1	235,25	4,01	0,050
	Ошибка	3167,90	54	58,66		
	Всего	41548,49	57			
	Corrected Total	4931,68	56			
Лимфоциты [B4]	Corrected Model	433,224 ^a	2	216,61	2,59	0,087
	Intercept	2296,21	1	2296,21	27,43	0,000
	Лимфоциты [B1]	385,16	1	385,16	4,60	0,037
	Группа	71,48	1	71,48	0,85	0,360
	Ошибка	3682,76	44	83,70		
	Всего	33887,31	47			
	Corrected Total	4115,98	46			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
Лимфоциты [B5]	Corrected Model	466,722 ^a	2	233,36	2,11	0,137
	Intercept	1680,54	1	1680,54	15,21	0,000
	Лимфоциты [B1]	255,57	1	255,57	2,31	0,138
	Группа	214,28	1	214,28	1,94	0,173
	Ошибка	3645,73	33	110,48		
	Всего	22758,35	36			
	Corrected Total	4112,45	35			
Лимфоциты [B6]	Corrected Model	376,404 ^a	2	188,20	1,76	0,191
	Intercept	1904,43	1	1904,43	17,84	0,000
	Лимфоциты [B1]	159,40	1	159,40	1,49	0,233
	Группа	292,58	1	292,58	2,74	0,110
	Ошибка	2775,98	26	106,77		
	Всего	21277,38	29			
	Corrected Total	3152,38	28			
СОЕ [B3]	Corrected Model	1132,403 ^a	2	566,20	9,41	0,000
	Intercept	1006,02	1	1006,02	16,71	0,000
	СОЕ [B1]	941,31	1	941,31	15,64	0,000
	Группа	211,40	1	211,40	3,51	0,066
	Ошибка	3250,58	54	60,20		
	Всего	11727,00	57			
	Corrected Total	4382,98	56			
СОЕ [B4]	Corrected Model	919,697 ^a	2	459,85	4,08	0,024
	Intercept	1135,99	1	1135,99	10,09	0,003
	СОЕ [B1]	913,02	1	913,02	8,11	0,007
	Группа	3,40	1	3,40	0,03	0,863
	Ошибка	4955,71	44	112,63		
	Всего	12959,00	47			
	Corrected Total	5875,40	46			
СОЕ [B5]	Corrected Model	507,818 ^a	2	253,91	0,94	0,402
	Intercept	2299,48	1	2299,48	8,48	0,006
	СОЕ [B1]	16,93	1	16,93	0,06	0,804
	Группа	497,36	1	497,36	1,84	0,185
	Ошибка	8943,82	33	271,03		
	Всего	16819,00	36			
	Corrected Total	9451,64	35			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
СОЕ [B6]	Corrected Model	96,859a	2	48,43	0,23	0,799
	Intercept	1694,29	1	1694,29	7,90	0,009
	СОЕ [B1]	86,55	1	86,55	0,40	0,531
	Группа	4,11	1	4,11	0,02	0,891
	Ошибка	5577,14	26	214,51		
	Всего	11358,00	29			
	Corrected Total	5674,00	28			
АСТ [B3]	Corrected Model	740,907 ^a	2	370,45	2,00	0,145
	Intercept	4617,08	1	4617,08	24,92	0,000
	АСТ [B1]	158,24	1	158,24	0,85	0,360
	Группа	575,03	1	575,03	3,10	0,084
	Ошибка	10005,30	54	185,28		
	Всего	51034,58	57			
	Corrected Total	10746,21	56			
АСТ [B4]	Corrected Model	37,507 ^a	2	18,75	0,07	0,931
	Intercept	4796,16	1	4796,16	18,31	0,000
	АСТ [B1]	1,99	1	1,99	0,01	0,931
	Группа	35,37	1	35,37	0,14	0,715
	Ошибка	11522,33	44	261,87		
	Всего	45607,18	47			
	Corrected Total	11559,84	46			
АСТ [B5]	Corrected Model	149,529 ^a	2	74,76	0,23	0,793
	Intercept	3349,57	1	3349,57	10,47	0,003
	АСТ [B1]	38,52	1	38,52	0,12	0,731
	Группа	117,41	1	117,41	0,37	0,549
	Ошибка	10558,99	33	319,97		
	Всего	37670,16	36			
	Corrected Total	10708,52	35			
АСТ [B6]	Corrected Model	1476,473a	2	738,24	1,37	0,273
	Intercept	5370,82	1	5370,82	9,95	0,004
	АСТ [B1]	57,43	1	57,43	0,11	0,747
	Группа	1470,68	1	1470,68	2,72	0,111
	Ошибка	13496,74	25	539,87		
	Всего	39470,18	28			
	Corrected Total	14973,21	27			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
АЛТ [B3]	Corrected Model	1134,953a	2	567,48	1,65	0,201
	Intercept	4489,37	1	4489,37	13,07	0,001
	АЛТ [B1]	836,48	1	836,48	2,44	0,124
	Группа	184,01	1	184,01	0,54	0,467
	Ошибка	18549,88	54	343,52		
	Всего	78733,20	57			
	Corrected Total	19684,83	56			
АЛТ [B4]	Corrected Model	6731,380 ^a	2	3365,69	3,79	0,030
	Intercept	207,46	1	207,46	0,23	0,631
	АЛТ [B1]	6670,46	1	6670,46	7,51	0,009
	Группа	175,74	1	175,74	0,20	0,659
	Ошибка	39083,79	44	888,27		
	Всего	100528,64	47			
	Corrected Total	45815,17	46			
АЛТ [B5]	Corrected Model	36677,235a	2	18338,62	2,90	0,069
	Intercept	3815,62	1	3815,62	0,60	0,443
	АЛТ [B1]	34539,75	1	34539,75	5,45	0,026
	Группа	2341,76	1	2341,76	0,37	0,547
	Ошибка	208992,74	33	6333,11		
	Всего	332419,86	36			
	Corrected Total	245669,98	35			
АЛТ [B6]	Corrected Model	641,757a	2	320,88	0,47	0,630
	Intercept	2709,58	1	2709,58	3,97	0,057
	АЛТ [B1]	514,04	1	514,04	0,75	0,394
	Группа	68,41	1	68,41	0,10	0,754
	Ошибка	17059,10	25	682,36		
	Всего	55384,42	28			
	Corrected Total	17700,85	27			
Билирубин [B3]	Corrected Model	1348,161 ^a	2	674,08	8,90	0,000
	Intercept	139,05	1	139,05	1,84	0,181
	Билирубин [B1]	1317,06	1	1317,06	17,40	0,000
	Группа	24,20	1	24,20	0,32	0,574
	Ошибка	4088,47	54	75,71		
	Всего	19041,44	57			
	Corrected Total	5436,63	56			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
Билирубин [B4]	Corrected Model	542,264a	2	271,13	7,60	0,001
	Intercept	166,07	1	166,07	4,66	0,036
	Билирубин [B1]	542,26	1	542,26	15,20	0,000
	Группа	46,21	1	46,21	1,30	0,261
	Ошибка	1569,87	44	35,68		
	Всего	10369,40	47			
	Corrected Total	2112,13	46			
Билирубин [B5]	Corrected Model	1065,136a	2	532,57	14,58	0,000
	Intercept	5,99	1	5,99	0,16	0,688
	Билирубин [B1]	988,50	1	988,50	27,06	0,000
	Группа	16,36	1	16,36	0,45	0,508
	Ошибка	1205,55	33	36,53		
	Всего	9069,51	36			
	Corrected Total	2270,69	35			
Билирубин [B6]	Corrected Model	216,491a	2	108,25	5,51	0,010
	Intercept	167,98	1	167,98	8,54	0,007
	Билирубин [B1]	195,32	1	195,32	9,93	0,004
	Группа	0,19	1	0,19	0,01	0,924
	Ошибка	491,56	25	19,66		
	Всего	5062,07	28			
	Corrected Total	708,05	27			
Креатинин [B3]	Corrected Model	3481,307a	2	1740,65	18,19	0,000
	Intercept	2733,20	1	2733,20	28,56	0,000
	Креатинин [B1]	3475,36	1	3475,36	36,31	0,000
	Группа	82,02	1	82,02	0,86	0,359
	Ошибка	5168,24	54	95,71		
	Всего	314448,52	57			
	Corrected Total	8649,55	56			
Креатинин [B4]	Corrected Model	2686,937 ^a	2	1343,47	5,61	0,007
	Intercept	2498,02	1	2498,02	10,43	0,002
	Креатинин [B1]	2570,19	1	2570,19	10,73	0,002
	Группа	127,10	1	127,10	0,53	0,470
	Ошибка	10540,65	44	239,56		
	Всего	273031,02	47			
	Corrected Total	13227,59	46			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
Креатинин [B5]	Corrected Model	2773,824 ^a	2	1386,91	3,17	0,055
	Intercept	988,70	1	988,70	2,26	0,143
	Креатинин [B1]	2479,27	1	2479,27	5,66	0,023
	Группа	100,14	1	100,14	0,23	0,636
	Ошибка	14456,70	33	438,08		
	Всего	207834,08	36			
	Corrected Total	17230,53	35			
Креатинин [B5]	Corrected Model	2931,500 ^a	2	1465,75	3,26	0,055
	Intercept	318,14	1	318,14	0,71	0,408
	Креатинин [B1]	2920,89	1	2920,89	6,50	0,017
	Группа	12,07	1	12,07	0,03	0,871
	Ошибка	11242,65	25	449,71		
	Всего	181655,47	28			
	Corrected Total	14174,15	27			
Глюкоза [B3]	Corrected Model	10,303 ^a	2	5,15	2,66	0,079
	Intercept	42,06	1	42,06	21,75	0,000
	Глюкоза [B1]	9,14	1	9,14	4,73	0,034
	Группа	0,57	1	0,57	0,29	0,590
	Ошибка	104,40	54	1,93		
	Всего	1995,24	57			
	Corrected Total	114,70	56			
Глюкоза [B4]	Corrected Model	1,246 ^a	2	0,62	0,40	0,676
	Intercept	56,00	1	56,00	35,49	0,000
	Глюкоза [B1]	0,89	1	0,89	0,56	0,458
	Группа	0,29	1	0,29	0,19	0,670
	Ошибка	69,43	44	1,58		
	Всего	1469,09	47			
	Corrected Total	70,67	46			
Глюкоза [B5]	Corrected Model	32,788 ^a	2	16,39	2,90	0,069
	Intercept	7,87	1	7,87	1,39	0,246
	Глюкоза [B1]	21,82	1	21,82	3,86	0,058
	Группа	7,79	1	7,79	1,38	0,249
	Ошибка	186,42	33	5,65		
	Всего	1681,00	36			
	Corrected Total	219,21	35			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
Глюкоза [B6]	Corrected Model	13,929a	2	6,97	8,36	0,002
	Intercept	5,33	1	5,33	6,40	0,018
	Глюкоза [B1]	13,70	1	13,70	16,45	0,000
	Группа	0,08	1	0,08	0,09	0,761
	Ошибка	20,82	25	0,83		
	Всего	898,33	28			
	Corrected Total	34,75	27			
Удельный вес [B3]	Corrected Model	134,832 ^a	2	67,42	0,33	0,722
	Intercept	2451,56	1	2451,56	11,91	0,001
	Удельный вес [B1]	56,75	1	56,75	0,28	0,602
	Группа	86,91	1	86,91	0,42	0,519
	Ошибка	11113,10	54	205,80		
	Всего	58768588,00	57			
	Corrected Total	11247,93	56			
Удельный вес [B4]	Corrected Model	364,424a	2	182,21	3,24	0,049
	Intercept	1351,89	1	1351,89	24,03	0,000
	Удельный вес [B1]	285,41	1	285,41	5,07	0,029
	Группа	75,14	1	75,14	1,34	0,254
	Ошибка	2475,79	44	56,27		
	Всего	48392970,00	47			
	Corrected Total	2840,21	46			
Удельный вес [B5]	Corrected Model	438,894 ^a	2	219,45	4,37	0,021
	Intercept	937,13	1	937,13	18,65	0,000
	Удельный вес [B1]	372,77	1	372,77	7,42	0,010
	Группа	38,29	1	38,29	0,76	0,389
	Ошибка	1658,11	33	50,25		
	Всего	37004986,00	36			
	Corrected Total	2097,00	35			
Удельный вес [B6]	Corrected Model	336,506a	2	168,25	1,79	0,186
	Intercept	967,26	1	967,26	10,32	0,003
	Удельный вес [B1]	250,51	1	250,51	2,67	0,114
	Группа	62,85	1	62,85	0,67	0,420
	Ошибка	2438,05	26	93,77		
	Всего	29958522,00	29			
	Corrected Total	2774,55	28			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
рН [B3]	Corrected Model	,016a	2	0,01	0,02	0,983
	Intercept	22,67	1	22,67	48,89	0,000
	рН [B1]	0,01	1	0,01	0,02	0,904
	Группа	0,02	1	0,02	0,03	0,860
	Ошибка	25,04	54	0,46		
	Всего	2261,00	57			
	Corrected Total	25,05	56			
рН [B4]	Corrected Model	,627a	2	0,31	1,16	0,322
	Intercept	9,45	1	9,45	35,10	0,000
	рН [B1]	0,36	1	0,36	1,33	0,255
	Группа	0,08	1	0,08	0,31	0,581
	Ошибка	11,84	44	0,27		
	Всего	1765,00	47			
	Corrected Total	12,47	46			
рН [B5]	Corrected Model	3,369a	2	1,69	3,90	0,030
	Intercept	14,85	1	14,85	34,34	0,000
	рН [B1]	1,02	1	1,02	2,36	0,134
	Группа	3,09	1	3,09	7,14	0,012
	Ошибка	14,27	33	0,43		
	Всего	1449,00	36			
	Corrected Total	17,64	35			
рН [B6]	Corrected Model	,000a	1	0,00	0,00	1,000
	Intercept	0,00	0	.	.	.
	рН [B1]	0,00	0	.	.	.
	Группа	0,00	1	0,00	0,00	1,000
	Ошибка	19,00	26	0,73		
	Всего	1202,00	28			
	Corrected Total	19,00	27			
Лейкоциты в моче [B3]	Corrected Model	374,756a	2	187,38	1,57	0,218
	Intercept	718,55	1	718,55	6,00	0,018
	Лейкоциты в моче [B1]	371,12	1	371,12	3,10	0,084
	Группа	0,35	1	0,35	0,00	0,957
	Ошибка	6464,75	54	119,72		
	Всего	8636,00	57			
	Corrected Total	6839,51	56			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
Лейкоциты в моче [B4]	Corrected Model	1290,909a	2	645,46	12,58	0,000
	Intercept	0,39	1	0,39	0,01	0,931
	Лейкоциты в моче [B1]	1289,97	1	1289,97	25,15	0,000
	Группа	16,65	1	16,65	0,33	0,572
	Ошибка	2257,30	44	51,30		
	Всего	5065,00	47			
	Corrected Total	3548,21	46			
Лейкоциты в моче [B5]	Corrected Model	22,486a	2	11,24	0,39	0,678
	Intercept	194,96	1	194,96	6,82	0,013
	Лейкоциты в моче [B1]	2,43	1	2,43	0,09	0,773
	Группа	22,41	1	22,41	0,78	0,383
	Ошибка	944,07	33	28,61		
	Всего	1660,00	36			
	Corrected Total	966,56	35			
Лейкоциты в моче [B6]	Corrected Model	4,449a	2	2,22	0,37	0,695
	Intercept	174,49	1	174,49	28,90	0,000
	Лейкоциты в моче [B1]	0,02	1	0,02	0,00	0,952
	Группа	4,05	1	4,05	0,67	0,420
	Ошибка	157,00	26	6,04		
	Всего	594,00	29			
	Corrected Total	161,45	28			
Эритроциты в моче [B3]	Corrected Model	13,304a	2	6,65	1,10	0,342
	Intercept	24,44	1	24,44	4,02	0,050
	Эритроциты в моче [B1]	4,73	1	4,73	0,78	0,382
	Группа	7,41	1	7,41	1,22	0,274
	Ошибка	328,06	54	6,08		
	Всего	387,00	57			
	Corrected Total	341,37	56			
Эритроциты в моче [B4]	Corrected Model	2,291a	2	1,15	1,58	0,218
	Intercept	1,10	1	1,10	1,52	0,224
	Эритроциты в моче [B1]	2,25	1	2,25	3,10	0,085
	Группа	0,22	1	0,22	0,30	0,587
	Ошибка	31,92	44	0,73		
	Всего	39,00	47			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
	Corrected Total	34,21	46			
Эритроциты в моче [B5]	Corrected Model	1,062a	2	0,53	0,75	0,479
	Intercept	1,48	1	1,48	2,10	0,156
	Эритроциты в моче [B1]	0,38	1	0,38	0,54	0,467
	Группа	0,86	1	0,86	1,22	0,277
	Ошибка	23,24	33	0,70		
	Всего	29,00	36			
	Corrected Total	24,31	35			
Эритроциты в моче [B6]	Corrected Model	17,783a	2	8,89	0,92	0,410
	Intercept	25,00	1	25,00	2,59	0,119
	Эритроциты в моче [B1]	7,74	1	7,74	0,80	0,379
	Группа	5,17	1	5,17	0,54	0,471
	Ошибка	250,77	26	9,65		
	Всего	321,00	29			
	Corrected Total	268,55	28			
QL2 [B3]	Corrected Model	2171,057 ^a	2	1085,53	2,94	0,061
	Intercept	4074,82	1	4074,82	11,04	0,002
	QL2 [B1]	2119,71	1	2119,71	5,74	0,020
	Группа	297,27	1	297,27	0,81	0,373
	Ошибка	19929,33	54	369,06		
	Всего	244236,11	57			
	Corrected Total	22100,39	56			
QL2 [B4]	Corrected Model	1323,827a	2	661,91	1,57	0,219
	Intercept	4198,08	1	4198,08	9,98	0,003
	QL2 [B1]	1191,18	1	1191,18	2,83	0,099
	Группа	408,88	1	408,88	0,97	0,329
	Ошибка	18930,80	45	420,69		
	Всего	203611,11	48			
	Corrected Total	20254,63	47			
QL2 [B5]	Corrected Model	202,540a	2	101,27	0,17	0,846
	Intercept	10196,59	1	10196,59	16,90	0,000
	QL2 [B1]	198,68	1	198,68	0,33	0,570
	Группа	43,21	1	43,21	0,07	0,791
	Ошибка	19911,27	33	603,37		

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
	Всего	168125,00	36			
	Corrected Total	20113,81	35			
QL2 [B6]	Corrected Model	1612,002a	2	806,00	2,38	0,113
	Intercept	3362,51	1	3362,51	9,91	0,004
	QL2 [B1]	206,82	1	206,82	0,61	0,442
	Группа	997,68	1	997,68	2,94	0,098
	Ошибка	8819,03	26	339,19		
	Всего	149513,89	29			
	Corrected Total	10431,03	28			
ЕСОГ [B3]	Corrected Model	2,010 ^a	2	1,00	2,29	0,111
	Intercept	5,17	1	5,17	11,77	0,001
	ЕСОГ [B1]	1,72	1	1,72	3,92	0,053
	Группа	0,57	1	0,57	1,30	0,259
	Ошибка	23,71	54	0,44		
	Всего	75,00	57			
	Corrected Total	25,72	56			
ЕСОГ [B4]	Corrected Model	1,731a	2	0,87	2,14	0,129
	Intercept	3,79	1	3,79	9,38	0,004
	ЕСОГ [B1]	1,67	1	1,67	4,12	0,048
	Группа	0,35	1	0,35	0,87	0,355
	Ошибка	18,19	45	0,40		
	Всего	64,00	48			
	Corrected Total	19,92	47			
ЕСОГ [B5]	Corrected Model	1,186a	2	0,59	0,62	0,546
	Intercept	11,40	1	11,40	11,83	0,002
	ЕСОГ [B1]	0,84	1	0,84	0,87	0,358
	Группа	0,60	1	0,60	0,62	0,437
	Ошибка	31,79	33	0,96		
	Всего	67,00	36			
	Corrected Total	32,97	35			
ЕСОГ [B6]	Corrected Model	1,130a	2	0,57	1,52	0,239
	Intercept	2,47	1	2,47	6,63	0,016
	ЕСОГ [B1]	0,05	1	0,05	0,14	0,711
	Группа	1,13	1	1,13	3,02	0,094
	Ошибка	9,70	26	0,37		

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
	Всего	22,00	29			
	Corrected Total	10,83	28			

Таблица Г.5 – Результаты проверки нормальности остатков ANCOVA

Зависимая Переменная	Статистика Шапиро-Уилка	df	р-значения	а*
Лейкоциты для В3	0,865	57	<0,001	Не Нормальный
Лейкоциты для В4	0,835	47	<0,001	Не Нормальный
Лейкоциты для В5	0,908	36	0,006	Не Нормальный
Лейкоциты для В6	0,950	29	0,178	Нормальный
Гемоглобин для В3	0,983	57	0,590	Нормальный
Гемоглобин для В4	0,965	47	0,173	Нормальный
Гемоглобин для В5	0,981	36	0,769	Нормальный
Гемоглобин для В6	0,975	29	0,703	Нормальный
Тромбоциты для В3	0,985	57	0,707	Нормальный
Тромбоциты для В4	0,969	47	0,243	Нормальный
Тромбоциты для В5	0,987	36	0,939	Нормальный
Тромбоциты для В6	0,951	29	0,192	Нормальный
Эритроциты для В3	0,989	57	0,879	Нормальный
Эритроциты для В4	0,922	47	0,004	Не Нормальный
Эритроциты для В5	0,979	36	0,721	Нормальный
Эритроциты для В6	0,973	29	0,644	Нормальный
Нейтрофилы для В3	0,988	57	0,842	Нормальный
Нейтрофилы для В4	0,923	47	0,004	Не Нормальный
Нейтрофилы для В5	0,950	36	0,106	Нормальный
Нейтрофилы для В6	0,981	29	0,866	Нормальный
Лимфоциты для В3	0,974	57	0,252	Нормальный
Лимфоциты для В4	0,966	47	0,192	Нормальный
Лимфоциты для В5	0,947	36	0,086	Нормальный
Лимфоциты для В6	0,927	29	0,045	Нормальный
СОЕ для В3	0,951	57	0,021	Нормальный
СОЕ для В4	0,841	47	<0,001	Не Нормальный
СОЕ для В5	0,732	36	<0,001	Не Нормальный
СОЕ для В6	0,751	29	<0,001	Не Нормальный
АСТ для В2	0,742	57	<0,001	Не Нормальный

Зависимая Переменная	Статистика Шапиро-Уилка	df	р-значения	а*
АСТ для В3	0,836	47	<0,001	Не Нормальный
АСТ для В4	0,732	36	<0,001	Не Нормальный
АСТ для В5	0,758	28	<0,001	Не Нормальный
АЛТ для В2	0,856	57	<0,001	Не Нормальный
АЛТ для В3	0,791	47	<0,001	Не Нормальный
АЛТ для В4	0,609	36	<0,001	Не Нормальный
АЛТ для В5	0,846	28	0,001	Не Нормальный
Билирубин для В2	0,778	57	<0,001	Не Нормальный
Билирубин для В3	0,915	47	0,002	Не Нормальный
Билирубин для В4	0,967	36	0,339	Нормальный
Билирубин для В5	0,962	28	0,387	Нормальный
Креатинин для В2	0,985	57	0,709	Нормальный
Креатинин для В3	0,923	47	0,004	Не Нормальный
Креатинин для В4	0,878	36	0,001	Не Нормальный
Креатинин для В5	0,769	28	<0,001	Не Нормальный
Глюкоза для В2	0,618	57	<0,001	Не Нормальный
Глюкоза для В3	0,885	47	<0,001	Не Нормальный
Глюкоза для В4	0,710	36	<0,001	Не Нормальный
Глюкоза для В5	0,971	28	0,610	Нормальный
Удельный вес для В2	0,468	57	<0,001	Не Нормальный
Удельный вес для В3	0,816	47	<0,001	Не Нормальный
Удельный вес для В4	0,924	36	0,017	Нормальный
Удельный вес для В5	0,887	29	0,005	Не Нормальный
рН для В2	0,435	57	<0,001	Не Нормальный
рН для В3	0,505	47	<0,001	Не Нормальный
рН для В4	0,752	36	<0,001	Не Нормальный
рН для В5	0,590	28	<0,001	Не Нормальный
Лейкоциты в моче для В2	0,471	57	<0,001	Не Нормальный
Лейкоциты в моче для В3	0,836	47	<0,001	Не Нормальный
Лейкоциты в моче для В4	0,727	36	<0,001	Не Нормальный
Лейкоциты в моче для В5	0,847	29	0,001	Не Нормальный
Эритроциты в моче для В2	0,504	57	<0,001	Не Нормальный
Эритроциты в моче для В3	0,639	47	<0,001	Не Нормальный
Эритроциты в моче для В4	0,664	36	<0,001	Не Нормальный
Эритроциты в моче для В5	0,636	29	<0,001	Не Нормальный

Отчет о клиническом исследовании

Код исследования AF-DN-1/f.2/10.14. Версия протокола №1 от 14.03.2015

Зависимая Переменная	Статистика Шапиро-Уилка	df	р-значения	а*
QL2 для В2	0,982	57	0,533	Нормальный
QL2 для В3	0,969	48	0,235	Нормальный
QL2 для В4	0,958	36	0,185	Нормальный
QL2 для В5	0,947	29	0,149	Нормальный
ЕСОG для В2	0,927	57	0,002	Не Нормальный
ЕСОG для В3	0,925	48	0,005	Не Нормальный
ЕСОG для В4	0,873	36	0,001	Не Нормальный
ЕСОG для В5	0,904	29	0,012	Нормальный

* Произведено при уровне значимости 0,01.

Таблица Г.6 – Результаты сравнения групп на визитах при помощи ANCOVA на рангах

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
Ранги «Лейкоциты [В3]»	Corrected Model	2423,913 ^a	2	1211,96	5,04	0,010
	Intercept	900,09	1	900,09	3,74	0,058
	Лейкоциты [В1]	2419,96	1	2419,96	10,06	0,002
	Группа	3,14	1	3,14	0,01	0,910
	Ошибка	12986,59	54	240,49		
	Всего	63347,50	57			
	Corrected Total	15410,50	56			
Ранги «Лейкоциты [В4]»	Corrected Model	391,495 ^a	2	195,75	1,04	0,361
	Intercept	1830,16	1	1830,16	9,76	0,003
	Лейкоциты [В1]	321,58	1	321,58	1,72	0,197
	Группа	42,16	1	42,16	0,23	0,638
	Ошибка	8250,51	44	187,51		
	Всего	35714,00	47			
	Corrected Total	8642,00	46			
Ранги «Лейкоциты [В5]»	Corrected Model	34,539 ^a	2	17,27	0,15	0,863
	Intercept	1409,37	1	1409,37	12,09	0,001
	Лейкоциты [В1]	19,41	1	19,41	0,17	0,686
	Группа	11,60	1	11,60	0,10	0,754
	Ошибка	3846,96	33	116,58		
	Всего	16202,50	36			
	Corrected Total	3881,50	35			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
Ранги «Эритроциты [B4]	Corrected Model	2472,910 ^a	2	1236,45	8,82	0,001
	Intercept	559,81	1	559,81	3,99	0,052
	Эритроциты [B1]	1720,37	1	1720,37	12,27	0,001
	Группа	537,44	1	537,44	3,83	0,057
	Ошибка	6171,59	44	140,26		
	Всего	35716,50	47			
	Corrected Total	8644,50	46			
Ранги «Нейтрофилы [B4]	Corrected Model	1305,361a	2	652,68	3,91	0,027
	Intercept	113,91	1	113,91	0,68	0,413
	Нейтрофилы [B1]	1253,69	1	1253,69	7,52	0,009
	Группа	54,25	1	54,25	0,33	0,571
	Ошибка	7340,64	44	166,83		
	Всего	35718,00	47			
	Corrected Total	8646,00	46			
Ранги «СОЕ [B4]	Corrected Model	1463,757a	2	731,88	4,52	0,016
	Intercept	7323,55	1	7323,55	45,23	0,000
	СОЕ [B1]	946,74	1	946,74	5,85	0,020
	Группа	483,09	1	483,09	2,98	0,091
	Ошибка	7124,24	44	161,92		
	Всего	35660,00	47			
	Corrected Total	8588,00	46			
Ранги «СОЕ [B5]	Corrected Model	279,734a	2	139,87	1,29	0,289
	Intercept	3690,82	1	3690,82	34,01	0,000
	СОЕ [B1]	163,45	1	163,45	1,51	0,228
	Группа	127,26	1	127,26	1,17	0,287
	Ошибка	3580,77	33	108,51		
	Всего	16181,50	36			
	Corrected Total	3860,50	35			
Ранги «СОЕ [B6]	Corrected Model	142,400 ^a	2	71,20	0,99	0,386
	Intercept	2144,27	1	2144,27	29,77	0,000
	СОЕ [B1]	74,69	1	74,69	1,04	0,318
	Группа	50,23	1	50,23	0,70	0,411
	Ошибка	1872,60	26	72,02		
	Всего	8540,00	29			
	Corrected Total	2015,00	28			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
Ранги «АСТ [B3]»	Corrected Model	1294,429 ^a	2	647,21	2,47	0,094
	Intercept	3912,46	1	3912,46	14,96	0,000
	АСТ [B1]	693,81	1	693,81	2,65	0,109
	Группа	584,54	1	584,54	2,23	0,141
	Ошибка	14127,07	54	261,61		
	Всего	63358,50	57			
	Corrected Total	15421,50	56			
Ранги «АСТ [B4]»	Corrected Model	698,704 ^a	2	349,35	1,93	0,157
	Intercept	2596,27	1	2596,27	14,37	0,000
	АСТ [B1]	147,79	1	147,79	0,82	0,371
	Группа	545,92	1	545,92	3,02	0,089
	Ошибка	7948,30	44	180,64		
	Всего	35719,00	47			
	Corrected Total	8647,00	46			
Ранги «АСТ [B5]»	Corrected Model	319,002 ^a	2	159,50	1,48	0,243
	Intercept	922,97	1	922,97	8,54	0,006
	АСТ [B1]	170,22	1	170,22	1,58	0,218
	Группа	164,87	1	164,87	1,53	0,225
	Ошибка	3565,00	33	108,03		
	Всего	16205,00	36			
	Corrected Total	3884,00	35			
Ранги «АСТ [B6]»	Corrected Model	61,120 ^a	2	30,56	0,43	0,654
	Intercept	631,76	1	631,76	8,94	0,006
	АСТ [B1]	35,54	1	35,54	0,50	0,485
	Группа	17,68	1	17,68	0,25	0,621
	Ошибка	1765,88	25	70,64		
	Всего	7714,00	28			
	Corrected Total	1827,00	27			
Ранги «АЛТ [B3]»	Corrected Model	1219,528 ^a	2	609,76	2,32	0,108
	Intercept	3533,03	1	3533,03	13,43	0,001
	АЛТ [B1]	730,10	1	730,10	2,78	0,102
	Группа	346,32	1	346,32	1,32	0,256
	Ошибка	14206,47	54	263,08		
	Всего	63363,00	57			
	Corrected Total	15426,00	56			
Ранги «АЛТ [B4]»	Corrected Model	1503,183 ^a	2	751,59	4,63	0,015
	Intercept	774,94	1	774,94	4,78	0,034
	АЛТ [B1]	1492,77	1	1492,77	9,20	0,004

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
	Группа	0,40	1	0,40	0,00	0,961
	Ошибка	7139,32	44	162,26		
	Всего	35714,50	47			
	Corrected Total	8642,50	46			
Ранги «АЛТ [B5]»	Corrected Model	782,142a	2	391,07	4,16	0,024
	Intercept	299,71	1	299,71	3,19	0,083
	АЛТ [B1]	734,61	1	734,61	7,81	0,009
	Группа	51,97	1	51,97	0,55	0,462
	Ошибка	3102,36	33	94,01		
	Всего	16205,50	36			
	Corrected Total	3884,50	35			
Ранги «АЛТ [B6]»	Corrected Model	42,438a	2	21,22	0,30	0,745
	Intercept	489,60	1	489,60	6,87	0,015
	АЛТ [B1]	41,41	1	41,41	0,58	0,453
	Группа	3,37	1	3,37	0,05	0,830
	Ошибка	1782,56	25	71,30		
	Всего	7712,00	28			
	Corrected Total	1825,00	27			
Ранги «Билирубин [B3]	Corrected Model	3374,540 ^a	2	1687,27	7,56	0,001
	Intercept	1017,08	1	1017,08	4,56	0,037
	Билирубин [B1]	3325,24	1	3325,24	14,90	0,000
	Группа	531,32	1	531,32	2,38	0,129
	Ошибка	12051,96	54	223,18		
	Всего	63363,50	57			
	Corrected Total	15426,50	56			
Ранги «Билирубин [B4]	Corrected Model	1760,623a	2	880,31	5,62	0,007
	Intercept	562,97	1	562,97	3,60	0,064
	Билирубин [B1]	1718,96	1	1718,96	10,98	0,002
	Группа	331,27	1	331,27	2,12	0,153
	Ошибка	6886,88	44	156,52		
	Всего	35719,50	47			
	Corrected Total	8647,50	46			
Ранги «Креатинин [B4]	Corrected Model	2334,506 ^a	2	1167,25	8,14	0,001
	Intercept	163,20	1	163,20	1,14	0,292
	Креатинин [B1]	2123,59	1	2123,59	14,81	0,000
	Группа	223,48	1	223,48	1,56	0,219
	Ошибка	6310,49	44	143,42		
	Всего	35717,00	47			

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
	Corrected Total	8645,00	46			
Ранги «Креатинин [B5]	Corrected Model	871,473a	2	435,74	4,77	0,015
	Intercept	69,01	1	69,01	0,76	0,391
	Креатинин [B1]	865,35	1	865,35	9,48	0,004
	Группа	2,81	1	2,81	0,03	0,862
	Ошибка	3013,53	33	91,32		
	Всего	16206,00	36			
	Corrected Total	3885,00	35			
Ранги «Креатинин [B6]	Corrected Model	584,466 ^a	2	292,23	5,88	0,008
	Intercept	106,61	1	106,61	2,14	0,156
	Креатинин [B1]	583,44	1	583,44	11,74	0,002
	Группа	16,01	1	16,01	0,32	0,575
	Ошибка	1242,53	25	49,70		
	Всего	7714,00	28			
	Corrected Total	1827,00	27			
Ранги «Глюкоза [B3]	Corrected Model	2438,353a	2	1219,18	5,09	0,009
	Intercept	0,17	1	0,17	0,00	0,979
	Глюкоза [B1]	2420,38	1	2420,38	10,10	0,002
	Группа	88,72	1	88,72	0,37	0,545
	Ошибка	12942,65	54	239,68		
	Всего	63318,00	57			
	Corrected Total	15381,00	56			
Ранги «Глюкоза [B4]	Corrected Model	93,360a	2	46,68	0,24	0,787
	Intercept	771,73	1	771,73	3,98	0,052
	Глюкоза [B1]	90,76	1	90,76	0,47	0,497
	Группа	4,92	1	4,92	0,03	0,874
	Ошибка	8531,64	44	193,90		
	Всего	35697,00	47			
	Corrected Total	8625,00	46			
Ранги «Глюкоза [B5]	Corrected Model	349,320a	2	174,66	1,63	0,211
	Intercept	43,85	1	43,85	0,41	0,526
	Глюкоза [B1]	225,29	1	225,29	2,11	0,156
	Группа	89,51	1	89,51	0,84	0,367
	Ошибка	3530,18	33	106,98		
	Всего	16200,50	36			
	Corrected Total	3879,50	35			
Ранги «Удельный	Corrected Model	1255,629 ^a	2	627,81	2,42	0,098
	Intercept	1140,31	1	1140,31	4,40	0,041

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
вес [B3]	Удельный вес [B1]	1253,10	1	1253,10	4,84	0,032
	Группа	0,63	1	0,63	0,00	0,961
	Ошибка	13994,37	54	259,16		
	Всего	63187,00	57			
	Corrected Total	15250,00	56			
Ранги «Удельный вес [B4]	Corrected Model	1002,542a	2	501,27	2,91	0,065
	Intercept	734,41	1	734,41	4,26	0,045
	Удельный вес [B1]	804,21	1	804,21	4,67	0,036
	Группа	188,03	1	188,03	1,09	0,302
	Ошибка	7581,46	44	172,31		
	Всего	35656,00	47			
	Corrected Total	8584,00	46			
Ранги «Удельный вес [B6]	Corrected Model	309,245a	2	154,62	2,36	0,115
	Intercept	224,42	1	224,42	3,42	0,076
	Удельный вес [B1]	244,80	1	244,80	3,73	0,064
	Группа	44,91	1	44,91	0,68	0,416
	Ошибка	1705,76	26	65,61		
	Всего	8540,00	29			
	Corrected Total	2015,00	28			
Ранги «рН [B3]	Corrected Model	1,621a	2	0,81	0,01	0,992
	Intercept	525,92	1	525,92	5,07	0,028
	рН [B1]	1,62	1	1,62	0,02	0,901
	Группа	0,21	1	0,21	0,00	0,964
	Ошибка	5598,38	54	103,67		
	Всего	53537,00	57			
	Corrected Total	5600,00	56			
Ранги «рН [B4]	Corrected Model	102,645a	2	51,32	1,18	0,318
	Intercept	56,41	1	56,41	1,29	0,262
	рН [B1]	48,84	1	48,84	1,12	0,296
	Группа	20,99	1	20,99	0,48	0,492
	Ошибка	1921,36	44	43,67		
	Всего	29096,00	47			
	Corrected Total	2024,00	46			
Ранги «рН [B5]	Corrected Model	269,725a	2	134,86	3,28	0,050
	Intercept	323,98	1	323,98	7,87	0,008
	рН [B1]	89,23	1	89,23	2,17	0,150
	Группа	242,64	1	242,64	5,90	0,021
	Ошибка	1357,78	33	41,15		

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
	Всего	13948,50	36			
	Corrected Total	1627,50	35			
Ранги «рН [B6]	Corrected Model	,700a	1	0,70	0,02	0,901
	Intercept	0,00	0	.	.	.
	рН [B1]	0,00	0	.	.	.
	Группа	0,70	1	0,70	0,02	0,901
	Ошибка	1143,30	26	43,97		
	Всего	7031,00	28			
	Corrected Total	1144,00	27			
Ранги «Лейкоциты в моче [B3]»	Corrected Model	405,531a	2	202,77	0,76	0,475
	Intercept	31949,25	1	31949,25	119,02	0,000
	Лейкоциты в моче [B1]	402,09	1	402,09	1,50	0,226
	Группа	0,55	1	0,55	0,00	0,964
	Ошибка	14495,97	54	268,44		
	Всего	62838,50	57			
	Corrected Total	14901,50	56			
Ранги «Лейкоциты в моче [B4]	Corrected Model	1412,244a	2	706,12	4,41	0,018
	Intercept	6732,03	1	6732,03	42,04	0,000
	Лейкоциты в моче [B1]	1406,02	1	1406,02	8,78	0,005
	Группа	32,92	1	32,92	0,21	0,652
	Ошибка	7045,76	44	160,13		
	Всего	35530,00	47			
	Corrected Total	8458,00	46			
Ранги «Лейкоциты в моче [B5]	Corrected Model	109,359a	2	54,68	0,50	0,613
	Intercept	3637,08	1	3637,08	33,05	0,000
	Лейкоциты в моче [B1]	107,83	1	107,83	0,98	0,329
	Группа	2,65	1	2,65	0,02	0,878
	Ошибка	3632,14	33	110,07		
	Всего	16062,50	36			
	Corrected Total	3741,50	35			
Ранги «Лейкоциты в моче [B6]	Corrected Model	199,595a	2	99,80	1,47	0,248
	Intercept	2958,01	1	2958,01	43,68	0,000
	Лейкоциты в моче [B1]	7,83	1	7,83	0,12	0,737
	Группа	193,39	1	193,39	2,86	0,103
	Ошибка	1760,91	26	67,73		

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-значения
	Всего	8485,50	29			
	Corrected Total	1960,50	28			
Ранги «Эритроциты в моче [B3]	Corrected Model	778,125a	2	389,06	2,48	0,093
	Intercept	32952,63	1	32952,63	210,28	0,000
	Эритроциты в моче [B1]	747,17	1	747,17	4,77	0,033
	Группа	9,63	1	9,63	0,06	0,805
	Ошибка	8462,38	54	156,71		
	Всего	57177,50	57			
	Corrected Total	9240,50	56			
Ранги «Эритроциты в моче [B4]	Corrected Model	110,416a	2	55,21	0,76	0,475
	Intercept	17916,84	1	17916,84	245,97	0,000
	Эритроциты в моче [B1]	109,64	1	109,64	1,51	0,226
	Группа	7,30	1	7,30	0,10	0,753
	Ошибка	3205,08	44	72,84		
	Всего	30387,50	47			
	Corrected Total	3315,50	46			
Ранги «Эритроциты в моче [B5]	Corrected Model	21,339a	2	10,67	0,19	0,826
	Intercept	7731,31	1	7731,31	139,37	0,000
	Эритроциты в моче [B1]	8,84	1	8,84	0,16	0,692
	Группа	16,30	1	16,30	0,29	0,591
	Ошибка	1830,66	33	55,48		
	Всего	14173,00	36			
	Corrected Total	1852,00	35			
Ранги «Эритроциты в моче [B6]	Corrected Model	266,160a	2	133,08	3,49	0,046
	Intercept	2775,80	1	2775,80	72,69	0,000
	Эритроциты в моче [B1]	265,80	1	265,80	6,96	0,014
	Группа	26,02	1	26,02	0,68	0,417
	Ошибка	992,84	26	38,19		
	Всего	7784,00	29			
	Corrected Total	1259,00	28			
Ранги «ECOG [B3]	Corrected Model	1012,321a	2	506,16	2,37	0,103
	Intercept	6557,28	1	6557,28	30,67	0,000
	ECOG [B1]	863,78	1	863,78	4,04	0,049
	Группа	290,91	1	290,91	1,36	0,249
	Ошибка	11545,68	54	213,81		

Зависимая Переменная	Источник	Type III Sum of Squares	df	Средний квадрат	F	р-зна- чения
	Всего	60495,00	57			
	Corrected Total	12558,00	56			
Ранги «ЕСОГ [B4]	Corrected Model	636,356a	2	318,18	2,18	0,125
	Intercept	3248,00	1	3248,00	22,22	0,000
	ЕСОГ [B1]	611,89	1	611,89	4,19	0,047
	Группа	131,20	1	131,20	0,90	0,349
	Ошибка	6578,64	45	146,19		
	Всего	36027,00	48			
	Corrected Total	7215,00	47			
Ранги «ЕСОГ [B5]	Corrected Model	118,446a	2	59,22	0,61	0,550
	Intercept	3291,84	1	3291,84	33,84	0,000
	ЕСОГ [B1]	75,67	1	75,67	0,78	0,384
	Группа	68,12	1	68,12	0,70	0,409
	Ошибка	3210,05	33	97,27		
	Всего	15649,50	36			
	Corrected Total	3328,50	35			