

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Державної установи

«Інститут нейрохірургії ім. акад.

А.П. Ромоданова НАМН України»

академік НАМН України

Є. Г. Педаченко

2020 р.



ЗВІТ

ПРО КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відкрите дослідження з вивчення ефективності та переносимості препарату Доновіт-ВС, таблетки, виробництва ТОВ «Астрафарм», що застосовували у хворих на гліобластому на тлі хіміотерапії в порівнянні з групою хворих, які отримували тільки хіміотерапію

Фаза II

Код дослідження AF-DN-1/f.2/10.14

Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

Спонсор:

ТОВ НВФ «Аксомед ЛТД»

04210, м. Київ, проспект Героїв Сталінграду 6, корпус 4.

тел. (044) 537-78-41

Місце проведення дослідження:

Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»,
відділ ад'ювантних методів лікування при пухлинах ЦНС

04050 м. Київ, вул. П. Майбороди, 32

тел. (044) 483-92-19 (044) 483-95-73

Заступник директора з наукової роботи
д-р мед. наук

В.В. Білошицький

Відповідальний дослідник

Зав. відділом, д-р мед. наук, професор

О.Я. Главацький

ЗМІСТ

1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ	6
2. КОРОТКИЙ ЗМІСТ ЗВІТУ	8
3. СПИСОК СКОРОЧЕНЬ.....	222
4. ЕТИЧНІ І ПРАВОВІ АСПЕКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	244
4.1 Нормативно-правова база проведення клінічного дослідження.....	244
4.2 Отримання схвалення Комісією з питань етики	244
4.3 Отримання письмової інформованої згоди	244
4.4 Страхування.....	254
4.5 Конфіденційність і захист персональних даних	264
5. ДОСЛІДНИКИ І АДМІНІСТРАТИВНА СТРУКТУРА ДОСЛІДЖЕННЯ ...	277
6. ВСТУП.....	288
6.1. Опис препарату, що досліджується.....	288
6.2 Доклінічні дослідження препарату Доновіт-ВС	299
6.3 Результати I фази клінічного дослідження препарату Доновіт-ВС.....	322
7. МЕТА І ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ	322
8. ОПИС ПЛАНУ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	333
8.1 Дизайн дослідження.....	333
8.2 Проаналізована кількість пацієнтів.....	333
8.3 Тривалість участі пацієнта в дослідженні і графік візитів	333
8.4 Загальний опис дослідження.....	344
8.5 План візитів.....	36
8.6 Опис процедур дослідження	399
9. КРИТЕРІЇ ВІДБОРУ ПАЦІЄНТІВ	411
9.1 Критерії включення	411
9.2 Критерії невключення.....	411
9.3 Критерії дострокового вибування пацієнта з дослідження	41
9.4 Дострокове припинення чи призупинення всього дослідження.....	422
10. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ	42
10.1 Назва та опис препарату, що досліджується	42
10.2 Упаковка і маркування	433
10.3 Умови передачі, обліку та повернення препарату, що досліджується.....	43
10.4 Умови зберігання	444

11. ЛІКУВАННЯ	444
11.1 Попереднє лікування	444
11.2 Схема лікування в процесі дослідження	44
11.3 Супутня терапія.....	455
11.4 Заборонене супутнє лікування.....	45
12. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ	45
13. ОЦІНКА	46
13.1. Перелік показників	46
13.2 Методи й терміни оцінки показників	46
13.3 Побічні явища/реакції (ПЯ/ПР)	477
13.3.1 Визначення поняття, види ПЯ/ПР.....	477
13.3.2 Оцінка ступеня тяжкості ПЯ / ПР	477
13.3.3 Зв'язок ПЯ / ПР з препаратом, що досліджується.....	478
13.3.4 Результат ПЯ / ПР	488
13.3.5 Заходи, що вживаються у разі виникнення ПЯ/ПР	48
13.3.6 Повідомлення про непередбачені і/або серйозні ПЯ/ПР.....	49
14. МЕТОДИ СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ ДАНИХ.....	49
14.1 Обґрунтування кількості досліджуваних	49
14.2 План статистичного аналізу	501
14.3 Аналіз вихідної однорідності груп.....	
511	
14.4 Аналіз ефективності у кожній групі	511
14.5 Порівняння ефективності між групами	522
14.6 Аналіз	533
14.7 Рівні значущості та потужність	534
14.8 Висновок про перевищуючу ефективність.....	534
14.9 Робота з даними.....	544
14.10 Програмне забезпечення	544
15. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	544
15.1 Опис пацієнтів, що включені у дослідження	544
15.2 Кількість проаналізованих пацієнтів	555
15.3 Аналіз вихідної однорідності груп.....	566
15.3.1 Аналіз вихідної однорідності груп за демографічними параметрами	566

15.3.2	Аналіз однорідності груп за супутньою патологією.....	58
15.3.3	Аналіз вихідної однорідності груп за об'ємом оперативного втручання, локалізацією і стороною ураження, станом пацієнтів за шкалою стану ECOG.....	59
15.3.4	Аналіз вихідної однорідності груп за схемою хіміотерапії, що застосовувалась	622
15.3.5	Аналіз вихідної однорідності груп за вітальними показниками.....	634
15.3.6	Аналіз вихідної однорідності груп за даними ЕКГ	645
15.3.7	Аналіз вихідної однорідності груп за лабораторними показниками загального аналізу крові.....	656
15.3.8	Аналіз вихідної однорідності груп за лабораторними показниками біохімічного аналізу крові.....	700
15.3.9	Аналіз вихідної однорідності груп за лабораторними показниками загального аналізу сечі	723
15.3.10	Аналіз однорідності груп за оцінками якості життя за шкалою QL2 опитувальника EORT QLQ-C30	756
15.3.11	Підсумкові результати аналізу вихідної однорідності груп.....	77
15.4	Оцінка ефективності лікування	77
15.4.1	Оцінка ефективності за головною змінною	77
15.4.2	Оцінка ефективності за однорічною загальною виживаністю.....	79
15.4.3	Оцінка ефективності за 12-місячною безрецидивною виживаністю.....	791
15.4.4	Оцінка ефективності за ступенем токсичності хіміотерапії.....	824
	15.4.4.1 Аналіз даних АТ, ЧСС і температури тіла в динаміці	824
	15.4.4.2 Аналіз динаміки показників загального аналізу крові	846
	15.4.4.3 Аналіз динаміки показників біохімічного аналізу крові ...	1013
	15.4.4.4 Аналіз динаміки показників загального аналізу сечі	1123
	15.4.4.5 Аналіз динаміки даних ЕКГ	1213
	15.4.4.6 Аналіз токсичності хіміотерапії за шкалою CTC NCIC	12224
	15.4.4.7 Аналіз гематологічної токсичності в групах.....	12324
	15.4.4.8 Аналіз негематологічної токсичності.....	12425
15.5	Оцінка якості життя за опитувальником EORTC QLQ-C30.....	12628
15.6	Оцінка загального стану пацієнтів за шкалою ECOG.....	1301
15.7	Висновок щодо перевищуючої ефективності	13334

15.8 Аналіз переносимості	13334
15.9 Обговорення результатів дослідження	13637
15.10 Висновки та рекомендації	14343
16. СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	14444
Додаток А Схема рандомізації.....	14646
Додаток Б Шкала оцінки ступеню токсичності хіміотерапії CTC NCIC	14848
Додаток В Анкета для оцінки якості життя Європейської організації дослідження та лікування раку EORTC QLQ-C30 (version 3.0)	1522
ДОДАТОК Г Додаткові результати статистичного аналізу	15454

1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

Назва дослідження	Відкрите дослідження з вивчення ефективності та препарату Доновіт-ВС, таблетки, виробництва ТОВ «Астрафарм», який застосовували у хворих на гліобластому на тлі хіміотерапії в порівнянні з групою хворих, які отримували тільки хіміотерапію
Спонсор дослідження	ТОВ НВФ «Аксомед ЛТД» 04210, м. Київ, проспект Героїв Сталінграду 6, корпус 4. тел. (044) 537-78-41
Код дослідження і номер версії протоколу	Код дослідження AF–DN–1/f .2/10.14 Версія протоколу № 1 від 14.03.2015
Фаза розробки	II
Досліджуваний препарат	Доновіт-ВС, таблетки, виробництва ТОВ «Астрафарм» <i>Склад:</i> екстракт корнеклубня аконіту (борця) – 1 таблетка містить 10 мкг алкалоїду аконітину, допоміжні речовини – лактоза, кальцію стеарат. <i>Фармакотерапія група.</i> Протипухлинні засоби. <i>Фізико-хімічні властивості:</i> Таблетки світло-коричневого кольору, плоскоциліндричної форми зі скошеними краями або двоопуклі. <i>Упаковка:</i> по 30 таблеток у блістері, по 3 блістери у коробці. <i>Виробник:</i> ТОВ «Астрафарм». Серія: б/н Придатний до: 02.2021
Місце проведення дослідження	ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Відділ

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF–DN–1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

	ад'ювантних методів лікування при пухлинах ЦНС. 04050 м. Київ, вул. П. Майбороди, 32 тел. (044) 483-92-19 (044) 483-95-73
Дата початку клінічного дослідження:	01.07.2016 р. (дата інформованої згоди, отриманої у першого пацієнта)
Дата завершення клінічного дослідження:	27.02.2020 р. (дата останнього візиту останнього пацієнта)
Дата заключного звіту:	08.12.2020 р.

2. КОРОТКИЙ ЗМІСТ ЗВІТУ

Назва дослідження: Відкрите дослідження з вивчення ефективності та препарату Доновіт-ВС, таблетки, виробництва ТОВ «Астрафарм», який застосовували у хворих на гліобластому на тлі хіміотерапії в порівнянні з групою хворих, які отримували тільки хіміотерапію

Код дослідження: AF–DN–1/f .2/10.14

Версія протоколу: № 1 від 14.03.2015

Досліджувана популяція: Пацієнти обох статей у віці від 18 до 65 років з діагнозом: гліобластома, IV ступінь анаплазії; пацієнти після хірургічної резекції або біопсії пухлини і курсу променевої терапії.

Дизайн: відкрите, порівняльне, рандомізоване, паралельне.

Мета і завдання дослідження:

Метою даного дослідження була оцінка ефективності та препарату Доновіт-ВС, таблетки, виробництва ТОВ «Астрафарм», який застосовували у хворих на гліобластому на тлі хіміотерапії в порівнянні з групою хворих, які отримували тільки хіміотерапію

Завданнями дослідження були: вивчення впливу препарату, що досліджувався, який застосовували у хворих на гліобластому на тлі хіміотерапії, на однорічну загальну виживаність і виживаність без ознак прогресування, на ступінь токсичності хіміотерапії (за шкалою CTC –NCIC) і на якість життя пацієнта (за шкалою EORTC - QLQ - C 30). А також, порівняння результатів лікування, отриманих в основній і контрольній групах, з метою встановлення перевищуючої ефективності лікування в групі пацієнтів, які отримували хіміотерапію + Доновіт-ВС у порівнянні з групою пацієнтів, які отримували тільки хіміотерапію.

Кількість пацієнтів.

У дослідження було рандомізоване 60 пацієнтів, 30 пацієнтів - в групу з призначенням препарату Доновіт-ВС (основна група) і 30 пацієнтів - в групу без призначення препарату Доновіт-ВС (контрольна група).

Популяція для аналізу ефективності склала 28 пацієнтів основної групи і 29 пацієнтів контрольної групи. В аналіз ефективності не були включені

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF–DN–1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

пацієнти: № 27 (розвиток ПЯ з летальним результатом через 2 місяці після Візиту 1 – тромбоемболія легеневої артерії), № 42 (помилкове включення в дослідження – не підтвердився діагноз «гліобластома») і № 60 (розвиток ПР на 3-й день після прийому препарату, що досліджувався і яка потребувала його відміни).

Популяція для аналізу безпеки і переносимості складала 59 пацієнтів: 30 пацієнтів основної групи і 29 пацієнтів контрольної.

Рандомізація.

Був застосований метод простої рандомізації. Співвідношення пацієнтів в групах: 1:1. Спосіб рандомізації: метод запечатаного конверта.

Доза, спосіб введення, тривалість лікування.

Пацієнти основної та контрольної груп отримували ХТ у відповідності з міжнародними стандартами лікування гліобластоми за одною з наступних схем:

1. Темозоломід у вигляді 6 циклів ад'ювантної терапії у дозі 150-200 мг/м² 1 раз на добу протягом 5 днів 28-денного циклу (5 днів - прийом темозоломїду 23 дні - без прийому препарату).
2. Ломустин 130 мг/м² per os одноразово кожні 4-6 тижнів. Курс – 12 місяців.
3. Схема PCV: прокарбазин + ломустин + вінкрисдин кожні 4-6 тижнів: 1-ий день - ломустин 130 мг/м² per os, 8-ї, 28-й дні – вінкрисдин 1,0 мг/м² внутрішньовенно. З 8-го по 22 день включно прокарбазин по 50 мг 2 рази на день per os.

Крім цього, пацієнти основної групи отримували препарат, що досліджувався Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм» по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 12 місяців. Препарат призначали відразу після закінчення курсу променевої терапії, одночасно з призначенням ХТ.

Дозволене супутнє лікування.

Всім пацієнтам основної і контрольної групи призначалась стандартна симптоматична терапія, яка включала:

- антиеметики;
- кардіопротектори;
- гепатопротектори;

- седативні препарати;
- підтримуючу гормональну та протинабрякову терапію.

Пацієнти також приймали препарати для лікування супутніх захворювань (крім препаратів, що входять до списку «заборонених»).

Заборонене супутнє лікування.

У процесі дослідження пацієнтам не дозволялось призначення наступних груп лікарських засобів:

- засобів, що мають імуномодельючу дію;
- імуносупресорів;
- біостимуляторів, біоінгібіторів, адаптогенів.

Тривалість участі пацієнта в дослідженні і графік візитів.

Тривалість участі у дослідженні для кожного пацієнта складала 12 місяців + 3-7 днів, з них: 3-7 днів скринінг, 12 місяців – лікування і спостереження.

Участь у дослідженні була меншою, у разі смерті пацієнта.

В рамках дослідження було заплановано 6 візитів: до початку лікування (скринінговий візит), потім через кожні 3 місяці від початку лікування препаратом, що досліджувався Доновіт-ВС, незалежно від того, в яку групу був розподілений пацієнт, основну або контрольну (без препарату).

Візит 1 – скринінг;

Візит 2 – рандомізація, призначення лікування;

Візит 3 – 90-й день дослідження;

Візит 4 – 180-й день дослідження;

Візит 5 – 270-й день дослідження;

Візит 6 – 360-й день дослідження;

Передбачені графіком дні візитів, могли бути зміщені з об'єктивних причин на ± 7 днів.

Загальна тривалість дослідження становила 3 роки 7 місяців (43 місяця).

Критерії включення:

1. Чоловіки та жінки у віці від 18 до 65 років.
2. Діагноз: гліобластома, IV ступень анаплазії.
3. Пацієнти після хірургічної резекції або біопсії пухлини і курсу променевої терапії (загальна доза опромінення 60 Грей).
4. Гістологічне або цитологічне підтвердження діагнозу: гліобластома.

5. Прогнозована тривалість життя не менше 12 тижнів (3 місяці).
6. Функціональний стан пацієнта за шкалою ECOG - 0-2 бали.
7. Для жінок репродуктивного віку - негативний результат тесту на наявність вагітності, а також використання надійних засобів контрацепції в період дослідження.
8. Інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії невключення:

1. Відома гіперчутливість до компонентів препарату, що досліджувався.
2. Вагітність, лактація.
3. Число лейкоцитів $< 2,0 \times 10^9$ кл/л.
4. Кількість нейтрофілів $< 1,5 \times 10^9$ кл/л.
5. Кількість тромбоцитів $< 100 \times 10^9$ кл/л.
6. Рівень гемоглобіну < 100 г/л.
7. Креатинін перевищує верхню межу норми більше, ніж у 1,25 рази.
8. Трансамінази (АСТ, АЛТ) перевищують верхню межу норми більше ніж у 2,5 рази; загальний білірубін перевищує верхню межу норми більше, ніж в 1,5 рази.
9. Будь який нестабільний терапевтичний або психіатричний стан, який, на думку дослідника, може порушити здатність пацієнта завершити дослідження або перешкоджати участі в дослідженні.
10. Необхідність прийому не рекомендованих препаратів
11. Участь в будь-якому іншому клінічному дослідженні.

Критерії дострокового вибуття з дослідження:

1. Відкликання інформованої згоди (небажання пацієнта продовжувати участь в дослідженні);
2. Виникнення у пацієнта в ході дослідження тяжких та/або несподіваних ПЯ/ПР, що вимагають відміни препарату, що досліджувався.
3. Необхідність призначення пацієнту препаратів, не дозволених до застосування в рамках даного дослідження (р. 11.4).
4. Недотримання пацієнтом режиму лікування.
5. Недотримання пацієнтом процедур, передбачених протоколом.

Оцінка ефективності.

Головна змінна

- загальна виживаність пацієнтів протягом 12 місяців від початку лікування.

Другорядні змінні:

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

- виживаність без прогресування протягом 12 місяців від початку лікування;
- медіана виживаності;
- ступінь токсичності хіміотерапії за шкалою СТС –NCIC;
- якість життя пацієнта за шкалою EORTC - QLQ - C30.

Оцінка переносимості.

Оцінка переносимості проводилась за наступними змінними:

- частота випадків і характер ПЯ/ПР, їх зв'язок з досліджуваним препаратом;
- динаміка життєво важливих показників (АТ, ЧСС, t тіла);
- динаміка даних ЕКГ;
- динаміка лабораторних показників (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові).

Загальний опис дослідження.

Після попередньої клінічної оцінки, відповідним кандидатам надавалася усна та письмова інформація про препарат, що досліджувався і умови дослідження. Всім потенційним пацієнтам було надано час для обмірковування своєї участі в дослідженні та можливість задати питання досліднику. До початку будь-яких процедур скринінгу, у потенційних пацієнтів було отримано письмову Інформовану згоду на участь у дослідженні. Пацієнти, які підписали Інформовану згоду, проходили скринінгові процедури (Візит 1) (скринінг тривав до 7 днів). За відповідності критеріям включення/невключення, пацієнт був рандомізований в одну з двох груп лікування: основну або контрольну. Групу терапії було обрано випадковим чином за допомогою генератора випадкових чисел, виходячи з співвідношення досліджуваних груп 1:1. Для рандомізації був використаний метод «запечатаного конверта».

Пацієнтам основної і контрольної групи призначали ХТ у відповідності до міжнародних стандартів лікування гліобластоми за одною з наступних схем:

1. Темозоломід у вигляді 6 циклів ад'ювантної терапії у дозі 150-200 мг/м² 1 раз на добу протягом 5 днів 28-денного циклу (5 днів - прийом темозоломід у 23 дні - без прийому препарату).
2. Ломустин 130 мг/м² per os одноразово кожні 4-6 тижнів. Курс – 12 місяців.
3. Схема PCV: прокарбазин + ломустин + вінкрисдин кожні 4-6 тижнів: 1-ий день - ломустин 130 мг/м² per os, 8-ї, 28-й дні – вінкрисдин 1,0 мг/м² внутрішньовенно. З 8-го по 22 день включно прокарбазин по 50 мг 2 рази на

день per os.

Крім цього, пацієнти основної групи отримували препарат, що досліджувався Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм» по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 12 місяців. Препарат призначали відразу після закінчення курсу променевої терапії, одночасно з призначенням ХТ.

В ході дослідження проводились заплановані лікарські огляди в наступних точках: до початку лікування (скринінг), на 90-й, 180-й, 270-й і 360-й дні після початку лікування. На кожному візиті пацієнтам проводили фізичне обстеження, реєстрували суб'єктивні скарги, проводили загальний розгорнутий аналіз крові, біохімічний аналіз крові, аналіз сечі, МРТ або КТ головного мозку, ЕКГ, проводили оцінку токсичності хіміотерапії згідно з критеріями ВООЗ за шкалою CTC NCIC, визначали функціональний стан за шкалою ECOG, крім цього, хворі заповнювали анкету якості життя EORTC - QLQ - C 30.

Результати всіх обстежень реєструвались в первинній медичній документації та ІРФ.

Статистичні методи.

При аналізі даних дослідження застосовувалися методи описової статистики (для кількісних змінних обчислювали показники – n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум і максимум, а для категоріальних – частота і частка в %), графічні методи, методи інтервального оцінювання (побудова довірчих інтервалів для середніх арифметичних або медіан залежно від узгодження даних з нормальним законом розподілу), методи коваріаційного аналізу (ANCOVA) з подальшим застосуванням аналізу контрастів. Критерій Манна - Уїтні або критерій Стьюдента для незалежних вибірок (в залежності від нормальності розподілу даних) застосовувався для оцінки значущості відмінностей двох груп, критерій знакових рангів Уїлкоксона або критерій Стьюдента для зв'язаних вибірок застосовувався для порівняння значень показників до і після лікування. Криві виживаності будувалися за допомогою методу Каплана-Мейєра, а порівнювалися з використанням логрангового критерію. При виконанні порівнянь, рівень значущості було взято рівним 0,05. Для аналізу узгодженості розподілу даних з нормальним законом розподілу застосовувався критерій Шапіро – Уїлка при рівні значущості 0,01.

Програмне забезпечення.

Аналіз даних проводився за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel та пакета прикладних програм SPSS 23.0.

Обговорення результатів дослідження.

Це відкрите, одноцентрове, рандомізоване, порівняльне, паралельне дослідження було проведено з 01.07.2016 р. по 27.02.2020 р. у відділі ад'ювантних методів лікування при пухлинах ЦНС ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Протокол і матеріали клінічного дослідження були схвалені ЦОВВ (МОЗ України) і Комісією з питань етики Інституту нейрохірургії, в якому проводилося дослідження. Дослідження проводилося згідно з Гельсінською декларацією, міжнародними принципами проведення клінічних досліджень (ICH GCP), чинним законодавством України, а також затвердженим Протоколом дослідження. Всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні до проведення будь-яких скринінгових процедур.

Метою даного дослідження була оцінка ефективності та переносимості препарату Доновіт-ВС, таблетки, виробництва ТОВ «Астрафарм», який застосовували у хворих з гліобластомою на тлі хіміотерапії в порівнянні з групою хворих, які отримували тільки хіміотерапію.

В якості головної змінної ефективності була загальна виживаність пацієнтів протягом 12 місяців від початку лікування.

В якості другорядних змінних були: однорічна виживаність без прогресування, медіана виживаності, ступінь проявів токсичності хіміотерапії за шкалою CTC NCIC, якість життя за шкалою Європейської організації з дослідження та лікування раку - EORTC - QLQ - C30.

Загальний план дослідження включав скринінг - 3-7 днів, лікування і спостереження - 360 днів.

У дослідження включалися пацієнти обох статей у віці від 18 до 65 років з гістологічне підтвердженим діагнозом: гліобластома, IV ступень анаплазії. В дослідження включалися пацієнти після хірургічної резекції або біопсії пухлини і курсу променевої терапії (загальна доза опромінення 60 Грей). Усі, включені в дослідження пацієнти, мали функціональний статус за шкалою ECOG від 0 до 2 балів і очікувану тривалість життя не менше 12 тижнів. Додаткові критерії включали: достатній резерв кісткового мозку (вміст

лейкоцитів $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобіну $\geq 100 \text{ г/л}$), а також достатню функцію печінки і нирок (креатинін не перевищує верхню межу норми більше, ніж у 1,25 рази, АСТ, АЛТ не перевищують верхню межу норми більше ніж у 2,5 рази; загальний білірубін не перевищує верхню межу норми більше, ніж в 1,5 рази). Хворих не включали в дослідження у випадку будь-якого нестабільного терапевтичного або психіатричного стану, яке, на думку дослідника, могло порушити здатність пацієнта завершити дослідження або перешкоджати участі в ньому. Не могли брати участь у дослідженні вагітні або жінки, які годують грудьми.

У дослідження було рандомізоване 60 пацієнтів, з них: 30 пацієнтів - в групу з призначенням препарату Доновіт-ВС (основна група) і 30 пацієнтів - в групу без призначення препарату Доновіт-ВС (контрольна група).

Досліджувані групи були порівняні за статтю та віком, клінічною симптоматикою, даними лабораторних досліджень, а також за всіма параметрами, що мали значення для оцінки ефективності та безпеки.

Пацієнтам основної і контрольної групи призначали ХТ у відповідності до міжнародних стандартів лікування гліобластоми по одній з наступних схем:

1. Темозоломід у вигляді 6 циклів ад'ювантної терапії у дозі $150\text{-}200 \text{ мг/ м}^2$ 1 раз на добу протягом 5 днів 28-денного циклу (5 днів - прийом темозоломїду 23 дні - без прийому препарату).
2. Ломустин 130 мг/м^2 per os одноразово кожні 4-6 тижнів. Курс – 12 місяців.
3. Схема PCV: прокарбазин + ломустин + вінкрисдин кожні 4-6 тижнів: 1-ий день - ломустин 130 мг/м^2 всередину, 8-ї, 28-й дні – вінкрисдин $1,0 \text{ мг/м}^2$ внутрішньовенно. З 8-го по 22 день включно прокарбазин по 50 мг 2 рази на день per os.

Крім цього, пацієнти основної групи отримували досліджуваний препарат Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм» по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 12 місяців. Препарат призначали відразу після закінчення курсу променевої терапії, одночасно з призначенням ХТ.

В аналіз ефективності було включено 57 пацієнтів, з них: 28 пацієнтів основної групи і 29 пацієнтів контрольної. В аналіз ефективності не були включені пацієнти № 27 (розвиток ПЯ з летальним результатом через 2 місяці після Візиту 1 – тромбоемболія легеневої артерії), № 42 (помилкове включення в дослідження – не підтвердився діагноз «гліобластома») і № 60 (розвиток ПР на 3-й день після прийому препарату, що досліджувався, яка потребувала його відміни).

В аналіз безпеки і переносимості було включено 59 пацієнтів, з них 29 пацієнтів основної групи, які отримували на фоні протипухлинної хіміотерапії препарат Доновіт-ВС і 30 пацієнтів контрольної групи, які отримували тільки хіміотерапію.

Підсумкові результати аналізу ефективності

Результати дослідження продемонстрували, що у пацієнтів, які отримували препарат Доновіт-ВС в комбінації з хіміотерапією досягнуто достовірне збільшення показників загальної однорічної виживаності і виживаності без прогресування.

Аналіз токсичного профілю ХТ, в цілому, не виявив значущих відмінностей між групами. Також, не було виявлено статистично достовірної різниці між групами, при аналізі якості життя за шкалою QL2 опитувальника EORTC QLQ-C30B і аналізі стану пацієнтів за шкалою ECOG в процесі дослідження.

Оцінка ефективності за головною змінною.

1. Середнє арифметичне часу однорічної (365-денної) загальної виживаності (оцінка була обмежена найбільшим цензурованим часом виживання) становило 347,5 діб в основній групі і 309,45 діб в контрольній групі, що свідчить на користь перевищуючої ефективності лікування в основній групі. За результатами порівняння кривих загальної однорічної (365-денної) виживаності в групах за допомогою логрангового критерію, однорічна виживаність в основній групі була статистично значимо вищою в порівнянні з контрольною групою ($p = 0,030$), що дозволяє зробити висновок щодо перевищуючої ефективності терапії з застосуванням препарату Доновіт-ВС в порівнянні з терапією без застосування цього препарату.

Оцінка ефективності за другорядними змінними:

1. Середнє арифметичне часу однорічної безрецидивної виживаності (оцінка була обмежена найбільшим цензурованим часом безрецидивного виживання, при умові 12-місячного спостереження) становило 11,5 міс в основній групі і 9,2 місяці в контрольній групі, що свідчить на користь перевищуючої ефективності лікування в основній групі.

2. Медіана однорічної безрецидивної виживаності в основній групі була відсутня, так як рецидив протягом дослідження розвився менше ніж у 50%

пацієнтів основної групи, а в контрольній групі медіана безрецидивної виживаності становила 9 місяців.

3. За результатами порівняння кривих однорічної безрецидивної виживаності в групах за допомогою логрангового критерію, однорічна безрецидивна виживаність в основній групі була статистично значуще вищою в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$), що дозволяє зробити висновок щодо перевищуючої ефективності терапії з застосуванням препарату Доновіт-ВС в порівнянні з терапією без застосування цього препарату.

4. Загальна однорічна (365 діб) виживаність пацієнтів в основній групі склала 78,6 %, а в контрольній групі - 51,7 %. Формально, відмінності між групами є статистично незначущими ($p = 0,052$). Однак те, що різниця часток виживших пацієнтів [основна – контрольна] становить 26,8 %, свідчить на користь перевищуючої ефективності терапії з застосуванням препарату Доновіт-ВС в порівнянні з терапією без застосування цього препарату.

5. Безрецидивна однорічна виживаність пацієнтів в основній групі склала 75,0 %, а в контрольній групі - 34,5 %. Різниця часток [основна - контрольна] становила 40,5 %. Відмінності між групами статистично значущі ($p = 0,003$), що дозволяє зробити висновок щодо перевищуючої ефективності терапії з застосуванням препарату Доновіт-ВС в порівнянні з терапією без застосування цього препарату.

6. На підставі статистичного аналізу даних токсичності ХТ і безпеки проведеного лікування в групах, були отримані наступні дані:

- 1) Аналіз показників гемодинаміки показав відсутність суттєвих змін в процесі дослідження, в більшості випадків, в обох групах. Були відзначені незначні коливання АТ, ЧСС і температури тіла на різних етапах спостереження, однак вони не були клінічно значущими. Це свідчить про відсутність негативного впливу проведеної терапії на показники гемодинаміки і температуру тіла.
- 2) У пацієнтів обох груп в процесі дослідження відзначалося зниження рівня лейкоцитів і тромбоцитів. Дані зміни відповідали профілю токсичності хіміотерапевтичних препаратів, що застосовувались і свідчили про негативну дію ХТ на кровотворну систему.

- 3) Відмінності між групами за наявністю лейкоцитопенії та тромбоцитопенії були статистично незначущими на усіх візитах, хоча спостерігалася деяка тенденція на Візиті 6 до меншої частки пацієнтів з лейкоцитопенією в основній групі 7 (35,0 %) в порівнянні з контрольною 5 (55,6 %). Однак, при інтерпретації цих результатів потрібно враховувати те, що на момент закінчення дослідження в аналіз було включено 20 пацієнтів основної групи, і лише 9 пацієнтів контрольної.
- 4) Відмінності між групами за гематологічними показниками були статистично незначущими на усіх візитах, що свідчить про відсутність негативного впливу досліджуваного препарату на кровотворну систему.
- 5) У пацієнтів обох груп відзначалося підвищення рівнів АЛТ, АСТ та білірубіну загального на певних візитах, що було результатом впливу ХТ на гепатобіліарну систему.
- 6) Статистично значущих відмінностей між групами за лабораторними показниками біохімічного аналізу крові виявлено не було на жодному з візитів. Ті відмінності, що спостерігалися, були, як правило, пов'язані з вихідним станом хворих та отриманими перед візитами курсами ХТ.
- 7) Статистично значущих відмінностей між групами за відповідністю лабораторних показників біохімічного аналізу крові, що аналізувалися, нормі та відхиленням від неї, виявлено не було для жодного з показників на жодному з візитів.
- 8) Вищезазначене свідчить про відсутність негативного впливу досліджуваного препарату на показники біохімічного аналізу крові.
- 9) За результатами аналізу лабораторних показників загального аналізу сечі не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами для жодного з показників на жодному з візитів, що свідчить про відсутність негативного впливу досліджуваного препарату на показники загального аналізу сечі.
- 10) Відмінності між групами за патологією серцево-судинної системи, за даними ЕКГ, були статистично незначущими на кожному з відповідних візитів (В1, В4, В5 та В6), що свідчить про відсутність негативного впливу досліджуваного препарату на показники ЕКГ.
- 11) В процесі лікування, за даними ЕКГ, неспецифічні патологічні зміни були виявлені у 6 пацієнтів (21,4 %) основної групи і у 4 (13,8 %)

пацієнтів контрольної, а відмінності між групами були статистично незначущими ($p = 0,504$). Порушення серцевого ритму 1-2-го ступеню токсичності спостерігалось у 2 (7,7%) пацієнтів основної групи і у 4 (16,7%) пацієнтів контрольної групи. Відмінності між групами також були статистично незначущими ($p = 0,670$).

12) Не було виявлено також статистично значущих відмінностей між групами за іншими параметрами негематологічної токсичності, такими, як гастроінтестинальна токсичність (закреп, нудота/блювота, діарея), її прояви відзначені у 20 (71,4%) пацієнтів основної групи і у 16 (55,2%) пацієнтів контрольної.

13) Підсумовуючи вищезазначене, можна стверджувати, що загальний профіль токсичності для групи пацієнтів, які отримували на фоні ХТ препарат, що досліджувався Доновіт-ВС, статистично значуще не відрізнявся від групи, що отримувала тільки ХТ.

7. Динаміка оцінок якості життя за шкалою QL2 опитувальника EORTC QLQ-C30 в процесі лікування була незначущою в обох групах. Деяке збільшення середніх значень у контрольній групі на останньому візиті було пов'язане з тим, в контрольній групі пацієнти з поганими оцінками якості життя вибули, в той час як у основній групі частина пацієнтів з поганими оцінками якості життя ще були присутні на останньому візиті (в аналіз було включено 20 пацієнтів основної групи, і лише 9 пацієнтів контрольної).

8. В результаті статистичного аналізу оцінок стану пацієнтів за шкалою ECOG не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами на жодному з візитів.

Результати аналізу переносимості.

Протягом дослідження було зареєстровано 42 ПР/ПЯ у 17 (56,7 %) пацієнтів основної групи (з застосуванням Доновіту- ВС) і 35 ПР/ПЯ у 10 (34,5 %) пацієнтів контрольної групи (без застосування Доновіту-ВС).

З них, в основній групі було зареєстровано 10 серйозних ПЯ/ПР у 8 (26,7 %) пацієнтів і в контрольній групі - 14 серйозних ПР/ПЯ у 3 (10,3 %) пацієнтів.

В даному дослідженні найчастіше зустрічалися наступні ПЯ/ПР: лейкопенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня трансаміназ; з боку шлунково-кишкового тракту, такі явища, як закреп і нудота/блювота. Практично усі

ПЯ/ПР, зареєстровані в процесі дослідження, мали безпосередній зв'язок з перебігом основного захворювання і відповідали профілю токсичності хіміотерапевтичних препаратів, які застосовувалися.

У процесі дослідження, в групі пацієнтів, що приймали препарат, що досліджувався не було зафіксовано алергічних і анафілактичних реакцій.

На підставі проведеного статистичного аналізу, можна зробити висновок, щодо відсутності негативного впливу препарату, що досліджувався на показники гемодинаміки і температуру тіла, лабораторні показники загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, загального аналізу сечі і на показники ЕКГ.

Тільки у одному випадку (пацієнт № 60, чоловік, 51 р., основна група) спостерігалось підвищення температури тіла, ймовірно пов'язане, з застосуванням препарату, що досліджувався. Пацієнту було відмінено препарат, що досліджувався і він був виведений з дослідження.

На підставі вищезазначеного можна вважати, що переносимість препарату, що досліджувався Доновіт-ВС була хорошою у 96,3% пацієнтів.

Висновки та рекомендації.

1. Препарат Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм», призначений по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 12 місяців на тлі ХТ, є ефективним засобом у лікуванні пацієнтів з гліобластою.
2. На підставі аналізу даних клінічного дослідження було доведено перевищуючу ефективність лікування гліобластоми в групі пацієнтів, що отримували на тлі протипухлинної ХТ препарат, що досліджувався Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм», в порівнянні з групою пацієнтів, які отримували тільки ХТ. Це проявлялося у відношенні загальної однорічної виживаності пацієнтів та однорічної безрецидивної виживаності. Так, середнє арифметичне загальної однорічної виживаності становило 347,5 діб в основній групі і 309,45 в контрольній групі, відмінності між групами статистично значущі ($p = 0,030$). Середнє арифметичне однорічної безрецидивної виживаності становило 11,5 міс в основній групі і 9,2 місяці в контрольній групі, відмінності між групами статистично значущі ($p < 0,001$). Загальна однорічна виживаність пацієнтів в основній групі склала 78,6 %, а в контрольній групі - 51,7 %. Різниця часток пацієнтів, що вижили становить 26,8 % Безрецидивна однорічна виживаність пацієнтів в основній групі склала 75,0 %, а в контрольній групі - 34,5 %. Різниця часток становить

40,5 %, відмінності між групами статистично значущі ($p = 0,003$). Вищезазначене дозволяє зробити висновок щодо перевищуючої ефективності терапії з застосуванням препарату Доновіт-ВС в порівнянні з терапією без застосування цього препарату у пацієнтів з гліобластою.

3. Загальний профіль токсичності для групи пацієнтів, які отримували на фоні ХТ препарат Доновіт-ВС, статистично значуще не відрізнявся від групи, що отримувала тільки хіміотерапію.

4. Не було виявлено статистично значущих відмінностей оцінок якості життя за шкалою QL2 опитувальника EORTC QLQ-C30 і оцінок стану пацієнтів за шкалою ECOG між групами на жодному з візитів.

5. Отримані в процесі дослідження дані, свідчать про безпеку та добру переносимість досліджуваного препарату Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм», що призначається по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 12 місяців на тлі протипухлинної ХТ у пацієнтів з гліобластою.

6. На підставі вищевикладеного, препарат Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм», може бути рекомендований для медичного застосування у хворих на гліобластоми в якості препарату супроводу при проведенні курсу ХТ. Рекомендована схема лікування: по 1 таблетки 3 рази на добу протягом 12 місяців.

Звіт містить:

сторінок – 183; таблиць – 92; рисунків – 15; літературних джерел – 17

3. СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АТ	-	артеріальний тиск
АЛТ	-	Аланінамінотрансфераза
АСТ	-	Аспартатамінотрансфераза
ВБП	-	виживаність без прогресування
ВМ	-	верхня межа
ВООЗ	-	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДЕЦ МОЗ	-	Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
ДА	-	дисперсійний аналіз
ДАТ	-	діастолічний артеріальний тиск
ДІ	-	довірчий інтервал
ЗВ	-	загальна виживаність
ІМТ	-	індекс маси тіла
ІРФ	-	Індивідуальна реєстраційна форма
КТ	-	комп'ютерна томографія
ЛПЗ	-	лікувально-профілактичний заклад
МО	-	міжнародні одиниці
МТД	-	максимальна толерантна доза
НМ	-	нижня межа
ОЧП	-	органи черевної порожнини
ОГК	-	органи грудної клітини
ПР	-	побічна реакція
ПЯ	-	побічне явище
РН	-	рандомізаційний номер
САТ	-	сistolічний артеріальний тиск
СНР	-	стандартний нормальний розподіл
ШОЕ	-	швидкість осідання еритроцитів
УЗД	-	ультразвукове дослідження
ХТ	-	хіміотерапія
ЕКГ	-	електрокардіограма
ЧСС	-	частота серцевих скорочень
ЦНС	-	центральна нервова система
ЦОВВ	-	Центральний орган виконавчої влади
t°	-	Температура тіла
GCP	-	Good Clinical Practice - Якісна клінічна практика

ICH - International Conference on Harmonization - Міжнародна конференція з гармонізації

EORTC - QLQ - C 30 - анкета з оцінки якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку

CTC NCIC - Common Toxicity Criteria National Cancer Institute – шкала оцінки токсичності Національного інституту раку

4. ЕТИЧНІ І ПРАВОВІ АСПЕКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

4.1 Нормативно-правова база проведення клінічного дослідження

Це дослідження було проведено з дотриманням наступних нормативних документів:

1. Закон України «Про лікарські засоби», 1996 р. в редакції від 31 травня 2016 року №1396-VIII «Про внесення змін до Закону України «Про лікарські засоби».

2. Гельсінкська декларація в її останній редакції, прийнятій на 64-й Генеральній Асамблеї Всесвітньої Медичної Асоціації, Форталезі, Бразилія, жовтень 2013 р.

3. Наказ МОЗ України № 95 від 16.02.2009 р., зі змінами (Наказ МОЗ №1169 від 26.09.17г.)

4. Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Порядку проведення КИ та експертизи матеріалів КИ і Типового Положення про комісії з питань етики» (з внесеними змінами відповідно до наказів МОЗ України № 523 від 12.07.2012г., №304 від 06.05.2014г., № 966 від 18.12.2014г., № 639 від 01.10.2015г.)

4.2 Отримання схвалення Комісією з питань етики

Протокол клінічного дослідження, документі Інформованої згоди пацієнта на участь у клінічному дослідженні, Брошура дослідника та інші необхідні документи були надані у Комісію з питань етики ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Дослідження було розпочато тільки після отримання рішення ЦОВВ щодо проведення клінічного дослідження та отримання протоколу Комісії з питань етики щодо схвалення матеріалів даного клінічного дослідження

4.3 Отримання письмової інформованої згоди

Письмову інформовану згоду на участь в дослідженні було отримано у кожного потенційного учасника дослідження до початку проведення будь-яких процедур скринінгу.

Пацієнти, потенційні учасники дослідження, були усно проінформовані дослідником про характер клінічного дослідження, досліджуваний препарат, а також про можливі ризики, пов'язані із застосуванням препарату. У бесіді дослідника з пацієнтом були обговорені наступні питання: мета і тривалість дослідження, обсяг і характер проведених обстежень, схема лікування, супутня

терапія та обмеження в прийомі ліків, можливість виникнення побічних реакцій, можливість надання медичної допомоги під час дослідження, умови страхування. Пацієнтам були роз'яснені їх права і обов'язки, пов'язані з участю в дослідженні. Інформація щодо даного клінічного дослідження надавалася дослідником в доступній для пацієнта формі.

Кожному пацієнтові надавалася також письмова інформація про досліджуваний препарат та умови дослідження, що міститься в Інформації для пацієнта. Усна і письмова інформація надавалася пацієнту за його бажанням – російською або українською мовою.

Пацієнтів інформували, про те, що вони в будь-який момент могли відмовитися від участі в дослідженні, без шкоди для подальшого лікування.

Пацієнти також були ознайомлені з умовами конфіденційності та використання їх персональних даних, в тому числі, про необхідність доступу до них з боку уповноважених осіб (в разі аудиту, інспекції і т.п.).

Кожному пацієнту було надано достатню кількість часу для того, щоб обдумати можливість своєї участі в дослідженні і задати досліднику, що цікавлять його питання. Дослідник не чинив тиск на пацієнта, з метою вплинути на його рішення.

Якщо пацієнт приймав рішення про участь в дослідженні, він власноруч, в 2-х примірниках, заповнював і підписував Форму інформованої згоди, один примірник якої, видавався пацієнту на руки з інформацією про участь у клінічному дослідженні, а також з інформацією про договір обов'язкового страхування його життя і здоров'я, як учасника клінічного дослідження. 2-й примірник даної форми залишався в дослідницькому центрі для подальшого зберігання протягом 15 років.

Факт обговорення інформованої згоди був зафіксований в первинній медичній документації і в ІРФ із зазначенням дати підписання

4.4 Страхування

Суб'єкти даного клінічного дослідження були застраховані Спонсором дослідження ТОВ «Астрафарм» у відповідності до чинного законодавства України. Страхуванню захисту підлягали усі пацієнти, які підписали Форму інформованої згоди.

4.5 Конфіденційність і захист персональних даних

Вся документація дослідження велася з дотриманням умов суворої конфіденційності. Дослідник і Спонсор забезпечили захист персональних даних пацієнтів, що брали участь в дослідженні відповідно до Закону України «Про захист персональних даних». Необхідні персональні дані учасників дослідження були використані виключно для досягнення цілей дослідження.

5. ДОСЛІДНИКИ І АДМІНІСТРАТИВНА СТРУКТУРА ДОСЛІДЖЕННЯ

<p>Назва дослідження: Відкрите дослідження з вивчення ефективності та переносимості препарату Доновіт-ВС, таблетки, виробництва ТОВ «Астрафарм», який застосовували у хворих на гліобластому на тлі хіміотерапії в порівнянні з групою хворих, які отримували тільки хіміотерапію.</p> <p>Код дослідження: AF–DN–1/f .2/10.14</p> <p>Версія протоколу № 1 від 14.03.2015</p>	
<p>Спонсор дослідження ТОВ НВФ «Аксомед ЛТД» 04210, м. Київ, проспект Героїв Сталінграду 6, корпус 4. тел. (044) 537-78-41</p>	
<p>Директор ТОВ НВФ «Аксомед ЛТД»</p>	<p>К.т.н., доцент, Аксьонов Г.М.</p>
<p>Науковий консультант</p>	<p>д-р мед. наук, заслужений лікар України Собецький В.В.</p>
<p>Місце проведення дослідження ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України». Відділ ад'ювантних методів лікування при пухлинах ЦНС. 04050 м. Київ, вул. П. Майбороди, 32 тел. (044) 483-92-19 (044) 483-95-73</p>	
<p>Відповідальний дослідник</p>	<p>Главацький Олександр Якович – завідувач відділом ад'ювантних методів лікування при пухлинах ЦНС, д-р мед. наук, професор.</p>
<p>Співдослідник</p>	<p>Хмельницький Геннадій Владиславович – лікар-нейрохірург відділу ад'ювантних методів лікування при пухлинах ЦНС, канд. мед. наук</p>
<p>Співдослідник</p>	<p>Шуба Ірина Миколаївна – старший науковий співробітник відділу нейробіохімії</p>

6. ВСТУП

6.1. Опис препарату, що досліджувався

Препарат, що досліджувався Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм» є оригінальною розробкою науково-виробничої фірми «Аксомед ЛТД», запропонованої до клінічного вивчення з метою вирішення питання про можливість реєстрації препарату в Україні в якості лікарського засобу.

Препарат Доновіт-ВС відноситься до протипухлинних засобів. До складу препарату входить екстракт корнеклубня аконіту (борця) – 1 таблетка містить 10 мкг алкалоїду аконітину, допоміжні речовини – лактоза, кальцію стеарат.

Фармакологічна дія.

За даними доклінічних досліджень, Доновіт-ВС проявляє протипухлинну активність щодо солідних пухлин з ангіогенеззалежним зростанням. Препарат також значно пригнічує процес метастазування, зменшуючи кількість метастазів, так і їх обсяг. Протипухлинний та антиметастатичний ефект носить дозозалежний характер і обумовлений реалізацією двох механізмів: антивазулярного (при сумарних дозах порядку МПД/2) і антиангіогенного (при сумарних дозах менше, ніж МПД/20). Антиангіогенний механізм дії обумовлює протипухлинну та антиметастатичну дію лише до злякисних новоутворень з ангіогенеззалежним зростанням.

Передбачувані показання до застосування.

Препарат передбачається використовувати при лікуванні онкологічних захворювань, як терапію «супроводу» основного лікування: для лікування токсичних наслідків хіміотерапії і променевої реакції; в якості підтримуючої (симптоматичної) терапії пізніх ускладнень пухлинних процесів. Препарат передбачається використовувати при:

- пухлинах головного мозку (астроцитомі, гліобластоми, медулобластоми, метастази меланом у головний мозок);
- пухлинах молочної залози;
- колоректальному раку.

Можливі протипоказання.

Гіперчутливість до компонентів препарату.

Особливі застереження.

Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок і/або печінки слід зменшити добову дозу в два рази. Препарат включає до складу лактозу, тому

його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимість галактози та дефіцитом лактази.

Спосіб застосування та дози.

Можливі схеми призначення препарату, що досліджувався будуть уточнюватися в процесі проведення клінічних досліджень.

Побічні реакції.

Можлива поява реакції гіперчутливості у вигляді висипань, кропив'янки, відчуття тяжкості в епігастральній ділянці. Характер побічних реакцій буде уточнюватися в процесі проведення клінічних досліджень.

Передозування.

Застосування дуже високих доз препарату призводить до появи нудоти, задишки, головного болю, гіперемії обличчя. Одним з перших ознак передозування є оніміння кінчика язика і губ, іноді, відчуття оніміння шкіри голови.

Особливості застосування.

Не слід застосовувати препарат на ніч, оскільки у деяких хворих він може викликати безсоння.

Використання при вагітності та лактації. Дані відсутні.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Дані відсутні.

6.2 Доклінічні дослідження препарату Доновіт-ВС

Доклінічні дослідження препарату «Доновіт-ВС» (тест-агент ВС-1), проведені Інститутом експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України. Дослідження були проведені на трьох видах тварин: мишах, щурах і свинях породи «в'єтнамські вислобрюхі». В результаті проведених досліджень були підготовлені наступні звіти:

1. «Дослідження специфічної протипухлинної активності агента ВС-1 (назва препарату Доновіт-ВС на етапі доклініки) по відношенню до карциноми легень Л'юїс з низьким метастатичним потенціалом (LLC/R9)».
2. «Порівняльне дослідження специфічної протипухлинної активності агента ВС-1 по відношенню до варіантів карциноми Л'юїс LLC і LLC/R9 з різною залежністю від ангіогенезу».
3. «Дослідження специфічної фармакологічної активності препарату ВС-1 по відношенню до меланоми В16».

4. "Дослідження специфічної протипухлинної активності агента ВС-1 по відношенню до варіантів карциноми Герена щурів з високими і низькими темпами пухлинного росту".
5. "Дослідження протипухлинної і антиметастатичної активності ВС-1 по відношенню до пухлинних моделей: карцинома легень Л'юїс LLC/R9, саркома (S 180) та лімфоїдна лейкемія L1210".
6. "Дослідження специфічної протипухлинної активності агента ВС-1 по відношенню до гліоми головного мозку щурів".
7. "Вплив ВС-1 на тривалість життя мишей з карциномою Л'юїс".
8. "Порівняльне дослідження протипухлинної активності ВС-1 по відношенню до асцитної і солідної форми саркоми Ерліха".
9. "Визначення максимально толерантної дози (МПД) та аналіз гострої токсичності агента ВС-1 на мишах і щурах".
10. "Дослідження кумулятивних властивостей та хронічної токсичності агента ВС-1 на мишах".
11. "Вивчення імунотоксичності ВС-1 на мишах".
12. "Дослідження кумулятивних властивостей та хронічної токсичності агента ВС-1 на свинях породи «в'єтнамські вислобрюхі»".

Проведені дослідження дозволили зробити наступні висновки:

- A) ВС-1 має виражену протипухлинну дію щодо злоякісних новоутворень з ангиогенеззалежним зростанням і малоефективний щодо пухлин з невираженою васкулярною мережею. Це вказує на антиангіогенний механізм протипухлинної дії даного агента.
- B) ВС-1 має протипухлинну дію щодо злоякісних новоутворень головного мозку (на прикладі гліоми щурів), що виражається в збільшенні тривалості життя більш ніж на 19 %.
- C) ВС-1 не має протипухлинної дії щодо асцитної форми карциноми Ерліха. У той же самий час солідна форма цієї пухлинної моделі є чутливою до дії ВС-1, що проявляється у вираженій стабілізації пухлинного росту, що забезпечує гальмування росту пухлини більше, ніж на 77 %.
- D) Метромне введення ВС-1 в сумарній дозі МПД/2 призводить до збільшення тривалості життя мишей з карциномою Л'юїс на 73%.
- E) ВС-1 має виражену антиметастатичну дію відносно пухлинних клітин LLC/R9 при пасивному та спонтанному метастазуванні. У результаті експерименту встановлено, що ВС-1 має виражену антиметастатичну дію по відношенню до карциноми Л'юїс резистентної до cis-DDP. Відсоток

гальмування метастазування, оціненого по середній кількості метастазів у групі, склав 92,2%.

F) Висунута гіпотеза про те, що ВС-1 має високу протипухлинну дію відносно швидкозростаючих пухлин, підтверджено в дослідженнях на двох варіантах карциноми Герена.

G) Застосування тест-агента ВС-1 в дозі МПД/2 виявилось неефективним на пухлинній моделі L1210 лімфоїдного походження.

H) ВС-1 в дозі МПД/2 проявив протипухлинну активність щодо саркоми S 180, яка виражалася в гальмуванні росту пухлини на 60% на 19 добу, після перевивки пухлини.

I) Досліджуваний тест-агент в дозі МПД/2 проявив протипухлинну та антиметастатичну активність щодо карциноми легенів Л'юїс LLC, яка виражалася в лікуванні 40% тварин і у відсутності метастазів у 37% тварин дослідної групи.

Результати доклінічних досліджень опубліковані в статті: ANTICANCER ACTIVITY OF ACONITINE-CONTAINING HERBAL EXTRACT BC1. *Exp Oncol* 2004 26,4, 307-311.

Препарат Доновіт-ВС у 2003 році був зареєстрований в Україні як біологічно активна добавка (БАД). Протягом ряду років в Головному військовому клінічному госпіталі МО України, Київському міському онкодиспансері та в клініці «Медиком», Доновіт-ВС використовувався у складі комплексної терапії імунодефіцитних станів, персистуючих вірусних інфекцій, а також пухлинних захворювань III-IV клінічної стадії після ПХТ та променевої терапії пухлин різного генезу в якості монотерапії та терапії супроводу.

При лікуванні онкологічних захворювань IV клінічної стадії, Доновіт-ВС включався в схеми лікування, як терапія «супроводу» основного лікування; лікування токсичних наслідків і променевих реакцій, підтримуюча (симптоматична) терапія пізніх ускладнень пухлинних процесів. Термін лікування складав від 2-х місяців до 2,5 років. Поліпшення визначалося по загальному самопочуттю пацієнтів, стабілізації показників гемодинаміки, зменшенню проявів компресійного, набрякового та диспепсичного синдромів. Строки настання первинних ефектів - від 2-х тижнів до 1 місяця. Курси лікування носили безперервний характер з періодичною консолідацією ефекту. Особливо виразний ефект, з пролонгацією термінів виживання, відзначався у хворих з пухлинами головного мозку і легень. Так, кількість позитивних

реакцій на лікування склала 70%, а у хворих з пухлинами зазначених локалізацій – 82%.

Використання БАД Доновіт-ВС при ХОЗЛ, бронхіальній астмі, остеохондрозах, депресивних синдромах посилювало дію базисних препаратів, зменшувалася їх доза, що дозволяло досягти клінічного ефекту за більш короткі терміни.

Побічної дії при використанні БАД Доновіт-ВС не відзначалося ні в одному випадку. Відхід від лікування не супроводжувався синдромом відміни. Більш докладна інформація щодо клінічних спостережень БАД Доновіт-ВС представлені на сайті НПФ «Аксомед» www.aksomed.kiev.ua

6.3 Результати I фази клінічного дослідження препарату Доновіт-ВС

I фаза клінічного дослідження препарату Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм» була проведена на базі Рівненського обласного онкологічного диспансеру. У дослідження були включені 20 пацієнтів чоловічої і жіночої статі, у віці від 18 до 65 років з діагнозом: колоректальний рак, T2-4 N0-2 M0 після хірургічної резекції пухлини та 4-х курсів поліхіміотерапії. Всі включені пацієнти, методом простої рандомізації, були розподілені у співвідношенні 1:1 на 2 групи по 10 чоловік. Пацієнти кожної із груп отримували досліджуваний препарат за різними схемами: I група – по 1 таблетці 2 рази на день протягом 28 днів; II група – по 1 таблетці 3 рази на день протягом 28 днів. Завданнями дослідження були: оцінка переносимості та виявлення можливих побічних реакцій на досліджуваний препарат і порівняння переносимості двох різних схем лікування досліджуваним препаратом.

Дані, отримані в дослідженні, дозволили зробити висновок про добру переносимість досліджуваного препарату при всіх досліджуваних схемах лікування. Препарат не чинив негативного впливу на результати об'єктивних клінічних і лабораторних досліджень, що дозволило висловити узагальнену оцінку переносимості лікування, як «добру» в обох порівнюваних групах.

7. МЕТА І ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою даного дослідження була оцінка ефективності та переносимості препарату Доновіт-ВС, таблетки, виробництва ТОВ «Астрафарм», який застосовували у хворих на гліобластому на тлі хіміотерапії в порівнянні з групою хворих, які отримували тільки хіміотерапію,

Завданнями дослідження були: вивчення впливу препарату, що досліджувався, який застосовували у хворих на гліобластому на тлі хіміотерапії, на однорічну загальну виживаність і виживаність без ознак прогресування; на ступінь токсичності хіміотерапії (за шкалою CTC –NCIC) і на якість життя пацієнта (за шкалою EORTC - QLQ - C 30). А також, порівняння результатів лікування, отриманих в основній і контрольній групах, з метою встановлення перевищуючої ефективності лікування в групі пацієнтів, які отримували хіміотерапію + Доновіт-ВС у порівнянні з групою пацієнтів, які отримували тільки хіміотерапію.

8. ОПИС ПЛАНУ ДОСЛІДЖЕННЯ

8.1 Дизайн дослідження

Дане дослідження проводилося, як відкрите порівняльне рандомізоване в паралельних групах.

8.2 Проаналізована кількість пацієнтів

У дослідження було рандомізоване 60 пацієнтів, 30 пацієнтів - в групу с призначенням препарату Доновіт-ВС (основна група) і 30 пацієнтів - в групу без призначення препарату Доновіт-ВС (контрольна група).

Популяція для аналізу ефективності склала 57 пацієнтів, з них: 28 пацієнтів основної групи і 29 пацієнтів контрольної. В аналіз ефективності не були включені пацієнти: № 27 (розвиток ПЯ з летальним результатом через 2 місяці після Візиту 1 – тромбоемболія легеневої артерії), № 42 (помилкове включення в дослідження – не підтвердився діагноз «гліобластома») і № 60 (розвиток ПР на 3-й день після прийому досліджуваного препарату, яка потребувала його відміни).

Популяція для аналізу безпеки і переносимості склала 59 пацієнтів, з них: 30 пацієнтів основної групи і 29 пацієнтів контрольної (не був включений пацієнт № 42 у зв'язку з помилковим включенням в дослідження).

8.3 Тривалість участі пацієнта в дослідженні і графік візитів

Тривалість участі у дослідження для кожного пацієнта складала 12 місяців, з них: 3-7 днів скринінг, 12 місяців – лікування і спостереження.

Участь у дослідженні була меншою у разі смерті пацієнта.

В рамках дослідження було заплановано 6 візитів: до початку лікування (скринінговий візит), потім кожні 3 місяці від початку лікування

досліджуваним препаратом Доновіт-ВС, незалежно від того, в яку групу був розподілений пацієнт, основну або контрольну (без препарату).

Візит 1 – скринінг;

Візит 2 – рандомізація, призначення лікування;

Візит 3 – 90-й день дослідження;

Візит 4 – 180-й день дослідження;

Візит 5 – 270-й день дослідження;

Візит 6 – 360-й день дослідження;

Передбачені графіком дні візитів, могли бути зміщені з об'єктивних причин на ± 7 днів.

Загальна тривалість дослідження становила 3 роки 7 місяців (43 місяця).

8.4 Загальний опис дослідження

Після попередньої клінічної оцінки, відповідним кандидатам надавалася усна та письмова інформація про досліджуваний препарат і умови дослідження. Всім потенційним пацієнтам було надано час для обмірковування своєї участі в дослідженні та можливість задати питання досліднику. До початку будь-яких процедур скринінгу, у потенційних пацієнтів було отримано письмову Інформовану згоду на участь у дослідженні. Пацієнти, які підписали Форму інформованої згоди, проходили скринінгові процедури (Візит 1) (скринінг тривав до 7 днів). У дослідження включалися пацієнти обох статей у віці від 18 до 65 років с гістологічне підтвердженим діагнозом: гліобластома, IV ступень анаплазії, після хірургічного видалення пухлини і курсу променевої терапії.

За відповідності критеріям включення/невключення, пацієнт був рандомізований в одну з двох груп лікування: основну або контрольну. Групу терапії було обрано випадковим чином за допомогою генератора випадкових чисел, виходячи з співвідношення досліджуваних груп 1:1. Для рандомізації був використаний метод «запечатаного конверту».

Пацієнтам основної і контрольної групи призначали хіміотерапію у відповідності до міжнародних стандартів лікування гліобластоми по одній з наступних схем:

1. Темозоломід у вигляді 6 циклів ад'ювантної терапії у дозі 150-200 мг/м² 1 раз на добу протягом 5 днів 28-денного циклу (5 днів - прийом темозоломїду 23 дні - без прийому препарату).

2. Ломустин 130 мг/м² per os одноразово кожні 4-6 тижнів. Курс – 12 місяців.

3. Схема PCV: прокарбазин + ломустин + вінкрисдин кожні 4-6 тижнів: 1-ий день - ломустин 130 мг/м² per os, 8-ї, 28-й дні – вінкрисдин 1,0 мг/м² внутрішньовенно. З 8-го по 22 день включно прокарбазин по 50 мг 2 рази на день per os.

Крім цього, пацієнти основної групи отримували препарат, що досліджувався Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм» по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 12 місяців. Препарат призначали одночасно з призначенням ХТ.

В ході дослідження проводились заплановані лікарські огляди в наступних точках: до початку лікування (скринінг), на 90-й, 180-й, 270-й і 360-й дні після початку лікування.

На кожному візиті пацієнтам проводили фізичне обстеження, вимірювання ЧСС, АТ і температури тіла, реєстрували суб'єктивні скарги, проводили загальний розгорнутий аналіз крові, біохімічний аналіз крові, аналіз сечі, МРТ або КТ головного мозку, ЕКГ, проводили оцінку токсичності хіміотерапії за шкалою CTC NCIC, визначали функціональний стан за шкалою ECOG, крім цього, хворі заповнювали анкету якості життя EORTC - QLQ - C 30.

Результати всіх обстежень реєструвались в первинній медичній документації та ІРФ.

Періодичність обстеження пацієнтів і реєстрація отриманих даних проводилися у відповідності з наступним графіком, наведеним у табл. 8.4.1.

Таблиця 8.4.1 – Графік процедур дослідження

Дні дослідження ¹	Скринінг	Лікування, спостереження				
	-7-0	1	90(±7)	180(±7)	270(±7)	360(±7)
Візити	1	2	3	4	5	6
Отримання письмової інформованої згоди	*					
Анамнез	*					
Тест на вагітність	*					
МРТ або КТ головного мозку	* ²			*		*
УЗД ОЧП і R-графія ОГП	* ²					
ЕКГ	*			*		*
Об'єктивне обстеження	*		*	*	*	*
Вимірювання ЧСС, АТ і t тіла	*		*	*	*	*

Загальний аналіз крові	*		*	*	*	*
Загальний аналіз сечі						
Біохімічний аналіз крові						
Оцінка функціонального стану пацієнта за шкалою ECOG	*		*	*	*	*
Оцінка ступеня токсичності терапії за шкалою CTC NCIC	*		*	*	*	*
Оцінка якості життя за шкалою EORTC - QLQ - C 30	*		*	*	*	*
Оцінка відповідності пацієнта критеріям включення/невключення		*				
Рандомізація, призначення лікування		*				
Видача / облік досліджуваного препарату		*	*	*	*	*
Виявлення і реєстрація можливих ПЯ/ПР			*	*	*	*

¹ Припускалось зміщення дати візиту на 1-7 днів, від зазначеної в таблиці.

² Якщо МРТ або КТ головного мозку, УЗД ОЧП і R-графія ОГК були проведені не раніше, ніж за 4 тижні до включення пацієнта в скринінг і пацієнт не отримував за цей період протипухлинну терапію, повторне дослідження у даного пацієнта в процесі скринінгу не проводилося.

8.5 План візитів

Періодичність обстеження пацієнтів та реєстрація отриманих даних проводились на Візитах за наступним планом:

Візит 1 (скринінг)

- реєстрація демографічних і фізичних даних (вік, зріст, маса тіла);
- збір анамнезу (у т.ч. інформація про супутні захворювання і прийом супутніх лікарських засобів);
- тест на вагітність (для жінок репродуктивного віку);
- об'єктивне обстеження;
- вимірювання АТ, ЧСС, t тіла;
- МРТ або КТ головного мозку;
- УЗД органів черевної порожнини;

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

- R-графія органів грудної клітини;
- ЕКГ у спокою;
- оцінка ступеня токсичності терапії за шкалою CTC NCIC;
- оцінка функціонального стану пацієнта шкалою ECOG;
- оцінка якості життя пацієнта за шкалою EORTC - QLQ - C 30;
- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- біохімічний аналіз крові.
- Візит 2 (рандомізація, призначення лікування)
- оцінка відповідності пацієнта критеріям включення/невключення;
- рандомізація;
- об'єктивне обстеження;
- вимірювання АТ, ЧСС, t тіла;
- призначення лікування;
- видача досліджуваного препарату.
- Візит 3 (день 90 ± 7)
- об'єктивне обстеження;
- вимірювання АТ, ЧСС, t тіла;
- реєстрація проведеної терапії, включаючи супутню;
- оцінка ступеню токсичності ХТ за шкалою CTC NCIC;
- оцінка функціонального стану пацієнта за шкалою ECOG;
- оцінка якості життя пацієнта за шкалою EORTC - QLQ - C 30;
- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- біохімічний аналіз крові;
- реєстрація ПЯ/ПР;
- видача/облік досліджуваного препарату.
- Візит 4 (день 180 ± 7)
- об'єктивне обстеження;
- вимірювання АТ, ЧСС, t тіла;
- реєстрація проведеної терапії, включаючи супутню;
- МРТ або КТ головного мозку;
- ЕКГ в спокої;
- оцінка ступеню токсичності ХТ за шкалою CTC NCIC;

- оцінка функціонального стану пацієнта за шкалою ECOG;
- оцінка якості життя пацієнта за шкалою EORTC - QLQ - C 30;
- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- біохімічний аналіз крові;
- реєстрація ПЯ/ПР;
- видача/облік досліджуваного препарату.

Візит 5 (день 270 ± 7)

- об'єктивне обстеження;
- вимірювання АТ, ЧСС, t тіла;
- реєстрація проведеної терапії, включаючи супутню;
- оцінка ступеню токсичності ХТ за шкалою CTC NCIC;
- оцінка функціонального стану пацієнта за шкалою ECOG;
- оцінка якості життя пацієнта за шкалою EORTC - QLQ - C 30;
- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- біохімічний аналіз крові;
- реєстрація ПЯ/ПР;
- видача/облік досліджуваного препарату.

Візит 6 (день 360 ± 7)

- об'єктивне обстеження;
- вимірювання АТ, ЧСС, t тіла;
- реєстрація проведеної терапії, включаючи супутню;
- МРТ або КТ головного мозку;
- ЕКГ у спокою;
- оцінка функціонального стану пацієнта за шкалою ECOG;
- оцінка ступеню токсичності ХТ за шкалою CTC NCIC;
- оцінка якості життя пацієнта за шкалою EORTC - QLQ - C 30;
- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- біохімічний аналіз крові;
- реєстрація ПЯ/ПР.

8.6 Опис процедур дослідження

1) Отримання інформованої згоди.

До початку будь-яких діагностичних і лікувальних процедур, пов'язаних з даним дослідженням, у всіх потенційних учасників випробування було отримано письмову інформовану згоду на участь в дослідженні. Кожен пацієнт власноруч, в 2-х примірниках заповнив і підписав Форму інформованої згоди, один примірник якої був виданий на руки пацієнту, інший - залишався в дослідницькому центрі для подальшого зберігання протягом 15 років.

Факт обговорення інформованої згоди повинен був зафіксований в історії хвороби і ИРФ із зазначенням дати підписання.

2) Збір анамнезу.

Анамнез життя і захворювання проводився за загальноприйнятою методикою і включав: характеристику пухлини, стадію захворювання, вид і обсяг операції, результати КТ або МРТ до оперативного втручання, супутні захворювання, терапію, яку пацієнт приймав протягом останніх 3-х місяців. Анамнез життя і захворювання пацієнта був відображений в первинній документації та ИРФ.

3). Тест на вагітність.

Проводився у жінок репродуктивного віку в сечі, за допомогою тест-смужок. Жінки репродуктивного віку, на момент включення в дослідження, використовували адекватні методи контрацепції і були згодні продовжити їх застосування протягом всього дослідження і 30 днів після останнього прийому досліджуваного препарату. Прийнятними методами контрацепції вважалися: внутрішньоматкова спіраль, бар'єрний метод (презерватив, протизаплідний ковпачок, шийкового ковпачка або спермицид), гормональна контрацепція, виконана раніше хірургічна стерилізація.

4). Об'єктивний огляд.

Включав в себе оцінку загального стану пацієнта, огляд по органам і системам. В первинній документації і ИРФ відзначався результат обстеження кожної системи на першому візиті. На наступних візитах в первинну документацію і ИРФ вносили дані про зміни, зафіксованих в ході огляду. Виявленим змінам давалася коротка оцінка на предмет їх відповідності ПЯ/ПР.

5). Вимірювання ЧСС, АТ і температури тіла.

Вимірювання ЧСС, АТ і температури тіла проводилися на кожному візиті в процесі дослідження. Вимірювання артеріального тиску проводили за

стандартною методикою, після 15-хвилинного відпочинку пацієнта, трикратно з перервами між вимірами не менше 10 хвилин. ЧСС вимірювали одноразово.

Температуру тіла вимірювали в пахвовій западині, ртутним термометром.

6). Реєстрація супутньої терапії.

На кожному візиті проводилась реєстрація препаратів, які пацієнт приймав в ході дослідження. В первинній документації і ІРФ реєструвались торгова назва препарату, разова і добова дозу, тривалість прийому.

7). МРТ або КТ головного мозку.

Проводилось до початку лікування, потім через 3, 6, 9 і 12 місяців, з метою виявлення рецидивів.

8). ЕКГ, R-графія ОГП, УЗД ОЧП проводились згідно з графіком процедур дослідження.

9). Оцінка функціонального стану пацієнта проводилась за шкалою ECOG, призначеної для визначення працездатності онкологічних хворих за ступенями від 0 до 4, де 0 - хворий зберігає повну активність; 4 - не може виконувати самообслуговування:

Бал	Ознака
0	Немає симптомів
1	Є симптоми, але повсякденна активність збережена
2	Проводить менше половини денного часу в ліжку
3	Проводить в ліжку половину денного часу і більш
4	Не встає, вимагає догляду

10). Оцінку токсичності хіміотерапії проводили за шкалою оцінки токсичності Common Toxicity Criteria NCIC (CTC NCIC) (Додаток Б).

11). Оцінку якості життя проводили за анкетною Європейської організації дослідження та лікування раку EORTC - QLQ - C 30 (Додаток В).

12). Лабораторні дослідження проводились за наступними показниками:

- загальний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, гематокрит, тромбоцити, лейкоцити, лейкоцитарна формула, ШОЕ);
- загальний аналіз сечі (рН, питома вага, білок, цукор, лейкоцити, еритроцити, епітеліальні клітини, солі);
- біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, білірубін загальний, креатинін, глюкоза).

9. КРИТЕРІЇ ВІДБОРУ ПАЦІЄНТІВ

9.1 Критерії включення

1. Чоловіки та жінки у віці від 18 до 65 років.
2. Діагноз: гліобластома, IV стадія анаплазії.
3. Пацієнти після хірургічної резекції або біопсії пухлини і курсу променевої терапії (загальна доза опромінення 60 Грей).
4. Гістологічне або цитологічне підтвердження діагнозу: гліобластома.
5. Прогнозована тривалість життя не менше 12 тижнів (3 місяці).
6. Функціональний стан пацієнта за шкалою ECOG - 0-2 бали.
7. Для жінок репродуктивного віку - негативний результат тесту на наявність вагітності, а також використання надійних засобів контрацепції в період дослідження.
8. Інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

9.2 Критерії невключення

1. Відома гіперчутливість до компонентів препарату, що досліджувався.
2. Вагітність, лактація.
3. Число лейкоцитів $< 2,0 \times 10^9$ кл/л.
4. Кількість нейтрофілів $< 1,5 \times 10^9$ кл/л.
5. Кількість тромбоцитів $< 100 \times 10^9$ кл/л.
6. Рівень гемоглобіну < 100 г/л.
7. Креатинін перевищує верхню межу норми більше, ніж у 1,25 рази.
8. Трансамінази (АСТ, АЛТ) перевищують верхню межу норми більше ніж у 2,5 рази; загальний білірубін перевищує верхню межу норми більше, ніж в 1,5 рази.
9. Будь який нестабільний терапевтичний або психіатричний стан, який, на думку дослідника, може порушити здатність пацієнта завершити дослідження або перешкоджати участі в дослідженні.
10. Необхідність прийому не рекомендованих препаратів (р. 11.4).
11. Участь в будь-якому іншому клінічному дослідженні.

9.3 Критерії дострокового вибування пацієнта з дослідження

Будь-який пацієнт мав право припинити участь у дослідженні в будь-який час і з будь-якої причини. Крім того, пацієнт повинен бути виведений з дослідження відразу при виникненні будь-якої з наступних ситуацій:

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

1. Помилкове включення пацієнта в дослідження (невідповідного критеріям включення/невключення).
2. Виникнення у пацієнта в ході дослідження тяжких та/або непередбачених ПЯ/ПР, що вимагають відміни препарату.
3. Необхідність призначення забороненої супутньої терапії.
4. Недотримання пацієнтом режиму лікування.
5. Недотримання пацієнтом процедур, передбачених протоколом.
6. Припинення проведення дослідження Спонсором або регуляторними органами.

У разі дострокового завершення участі в дослідженні, пацієнту, по можливості, треба було провести візит, відповідний за обсягом обстеження Візиту 6.

9.4 Дострокове припинення чи призупинення всього дослідження

Клінічне дослідження мало бути зупинене за ініціативи відповідального дослідника клінічної бази в разі виникнення ризику для здоров'я або життя пацієнтів, у зв'язку з прийомом препарату, що досліджувався. Про припинення випробування дослідник повинен був сповістити Спонсора, ДЕЦ МОЗ України та Комісію з питань етики при ЛПЗ.

Спонсор мав право в будь-який момент зупинити дослідження, тимчасово або повністю, якщо у нього з'явилися дані, що свідчать про підвищення ризику для здоров'я або життя пацієнтів у зв'язку з прийомом препарату, що досліджувався, а також у разі порушень вимог протоколу або етичних норм проведення клінічного дослідження. Про зупинення дослідження Спонсор повинен був повідомити в ДЕЦ МОЗ України та Комісію з питань етики при ЛПЗ.

ДЕЦ МОЗ України мав право тимчасово або повністю зупинити дослідження, у випадку порушень умов протоколу, етичних норм проведення клінічного випробування або наявності даних, які ставлять під сумнів безпеку учасників дослідження. Про своє рішення і причини його прийняття ДЕЦ МОЗ України мав довести до відома Спонсора, Комісію з питань етики при ЛПЗ та відповідального дослідника.

10. ЛІКАРСЬКІЙ ЗАСІБ, ЩО ДОСЛІДЖУВАВСЯ

10.1 Назва та опис препарату, що досліджувався.

Назва: Доновіт-ВС.

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

Лікарська форма: таблетки.

Склад: екстракт корнеклубня аконіту (борця) - 1 таблетка містить 10 мкг алкалоїду аконітину, допоміжні речовини - лактоза, кальцію стеарат.

Фармакотерапевтична група. Протипухлинні засоби.

Фізико-хімічні властивості: Таблетки світло-коричневого кольору, плоскоциліндричної форми зі скошеними краями або двоопуклі.

Упаковка: по 30 таблеток у блістері, по 3 блістери в коробці.

Виробник: ТОВ «Астрафарм».

Номер серії: б/н

Дата закінчення терміну використання: 02.2021

10.2 Упаковка і маркування

Препарат, що досліджувався Доновіт-ВС, таблетки, виробництва ТОВ «Астрафарм» був переданий в дослідницький центр в наступній упаковці: по 30 таблеток у блістері, по 3 блістери в коробці.

Етикетка на упаковці з досліджуваним препаратом мала наступну інформацію: код клінічного дослідження; назва виробника, адреса; назва препарату; склад; форма випуску; номер серії; умови зберігання; дата випуску, дата кінцевого терміну використання (число, місяць, рік); позначення: «Зберігати в недоступному для дітей місці»; позначення: «Для клінічного дослідження».

10.3 Умови передачі, обліку та повернення досліджуваного препарату

Препарат, що досліджувався був наданий клінічній базі Спонсором (ТОВ НВФ «АКСОМЕД ЛТД»). Передача препарату була підтверджена актом передачі. В акті вказувалося кількість досліджуваного препарату, серія і дата передачі.

Препарат, що досліджувався використовувався тільки в цілях проведення даного клінічного дослідження в суворій відповідності з протоколом.

Препарат, що досліджувався видавався пацієнту відповідно до схеми рандомізації на 2, 3, 4 і 5 візитах в кількості, необхідній для лікування протягом 3-х місяців. Пацієнти під час кожного наступного візиту в клініку приносили все використані та невикористані пакувальні матеріали, а також невикористані таблетки.

Дослідник вів журнал видачі/повернення препарату, що досліджувався. У журналі вказувалося кількість виданого/повернутого препарату, дата видачі/повернення, рандомізаційний номер та ініціали пацієнта, а також ПІБ особи, яка видала препарат.

Підрахунок препарату, що досліджувався документувався протягом усього дослідження. Після завершення дослідження, дослідник надав Спонсору звіт про використання препарату, що досліджується.

10.4 Умови зберігання

Препарат, що досліджувався зберігався в захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C, в приміщенні, доступ до якого мав тільки відповідальний дослідник і уповноважена ним особа.

Пацієнти, які отримували препарат, що досліджувався були проінструктовані про умови його зберігання.

11. ЛІКУВАННЯ

11.1 Попереднє лікування

На першому етапі лікування (до включення у дослідження) пацієнтам проводилось оперативне лікування в обсязі тотального, субтотального, або парціального видалення пухлини. Після оперативного лікування пацієнтам призначалася дистанційна променева терапія в стандартному режимі. Загальна доза опромінення складала 60 Гр. Одночасно пацієнтам призначали хіміотерапію темозоломідом, починали з першого дня променевої терапії, в дозі 120-160 мг/м².

11.2 Схема лікування в процесі дослідження

Пацієнтам основної та контрольної груп призначали хіміотерапію відповідно до міжнародних стандартів лікування гліобластоми по одній з наступних схем:

1. Темозоломід у вигляді 6 циклів ад'ювантної терапії у дозі 150-200 мг/м² 1 раз на добу протягом 5 днів 28-денного циклу (5 днів - прийом темозоломїду 23 дні - без прийому препарату).
2. Ломустин 130 мг/м² per os одноразово кожні 4-6 тижнів. Курс – 12 місяців.

3. Схема PCV: прокарбазин + ломустин + вінкрисин кожні 4-6 тижнів: 1-ий день - ломустин 130 мг/м² per os, 8-ї, 28-й дні – вінкрисин 1,0 мг/м² внутрішньовенно. З 8-го по 22 день включно прокарбазин по 50 мг 2 рази на день per os.

Схема лікування була обрана на підставі молекулярно-генетичного дослідження на чутливість до темозоломіду.

Крім цього, пацієнтам основної групи призначали препарат, що досліджувався Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм» по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 12 місяців. Препарат призначали одночасно з призначенням ХТ.

11.3 Супутня терапія

З метою профілактики нудоти і блювоти, пацієнтам проводилась премедикація протиблювотними препаратами, зокрема 5-НТЗ блокаторами, такими, як ондансетрон. За показаннями, призначали гепатопротектори, кардіопротектори, седативні і знеболювальні засоби, підтримуючу гормональну та протинабрякову терапію, а також препарати для лікування супутніх захворювань.

11.4 Заборонене супутнє лікування

У процесі дослідження пацієнтам не дозволялося застосування наступних груп препаратів:

- засобів, що мають імуномодельючу дію;
- імуносупресорів;
- біостимуляторів, біоінгібіторів, адаптогенів.

При необхідності призначення «заборонених» препаратів, дослідник зобов'язаний був виключити пацієнта з дослідження.

12. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ

Головна змінна

- загальна виживаність пацієнтів протягом 12 місяців від початку лікування.

Другорядні змінні:

- виживаність без прогресування протягом 12 місяців від початку лікування;
- медіана виживаності;
- ступінь токсичності хіміотерапії за шкалою CTC –NCIC;
- якість життя пацієнта за шкалою EORTC - QLQ - C30.

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

Оцінку токсичності хіміотерапії проводили за шкалою оцінки токсичності Common Toxicity Criteria NCIC (СТС NCIC) (Додаток Б).

У шкалі наведені об'єктивні і суб'єктивні прояви різних видів токсичності хіміотерапії з оцінкою за 5-бальною шкалою:

Бали	Ступінь токсичності	
0 балів	0	немає токсичності
1 бал	I	незначна токсичність
2 бали	II	середня токсичність
3 бали	III	важка токсичність
4 бали	IV	загрозлива для життя токсичність

Оцінка токсичності хіміотерапії проводилась, починаючи з Візиту 3, за відповідними для хіміотерапії, що застосовувалась, клінічними та лабораторними показниками, такими як: анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, порушення функції печінки, діарея, нудота, блювота та ін.

Оцінку якості життя проводили за допомогою анкети Європейської організації дослідження та лікування раку EORTC - QLQ - C 30 (Додаток В).

13. ОЦІНКА

13.1. Перелік показників переносимості

Оцінка переносимості проводилась за наступними змінними:

- частота випадків і характер ПЯ/ПР, їх зв'язок з препаратом, що досліджувався;
- динаміка життєво важливих показників (АТ, ЧСС, t тіла);
- динаміка даних ЕКГ;
- динаміка лабораторних показників (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові).

13.2 Методи й терміни оцінки показників переносимості

У період проведення дослідження дослідник проводив опитування і реєстрував інформацію про випадки ПЯ/ПР, згідно з визначеннями, наведеними в протоколі дослідження.

Інформація про будь-яке ПЯ/ПР, яке спостерігалось, починаючи зі скринінгу і до закінчення участі пацієнта в дослідженні, реєструвалася згідно з визначеннями, наведеними в протоколі дослідження.

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

13.3 Побічні явища/реакції (ПЯ/ПР)

13.3.1 Визначення поняття, види ПЯ/ПР

Побічна реакція (ПР) - всі негативні або непередбачувані реакції, пов'язані із введенням будь-якої дози лікарського засобу (ЛЗ), за умови, що існує хоча б мінімальна ймовірність причинно-наслідкового зв'язку між ЛЗ та побічною реакцією, тобто взаємозв'язок не можна виключити.

Побічне явище (ПЯ) – будь-який небажаний медичний прояв у суб'єкта, що перебуває під спостереженням, який не обов'язково має причинний зв'язок із застосуванням лікарського засобу (зміни лабораторних даних, симптом або захворювання, які збігаються за часом із застосуванням препарату, що досліджувався).

Види ПЯ/ПР:

Серйозна побічна реакція або серйозне побічне явище - будь-який несприятливий медичний прояв при застосуванні лікарського засобу (незалежно від дозування), який призводить до смерті; являє загрозу життю; вимагає госпіталізації або продовження терміну існуючої госпіталізації; призводить до довготривалої або значної непрацездатності чи інвалідності, до вроджених аномалій чи вад розвитку;

Несерйозна побічна реакція - небажана реакція, що не потрапляє під категорію серйозної.

Непередбачувана побічна реакція - побічна реакція, характер або тяжкість якої не узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб.

13.3.2 Оцінка ступеня тяжкості ПЯ / ПР

- **легка** - явища транзиторні, не впливають на повсякденну активність пацієнта;
- **середня** - явища завдають пацієнтові деяку незручність і можуть вплинути на його повсякденну активність;
- **виражена** - явища завдають пацієнтові незручність і заважають виконанню повсякденної активності.

13.3.3 Зв'язок ПЯ / ПР з препаратом, що досліджується

Оцінка причинно-наслідкового зв'язку ПЯ/ПР з препаратом, що досліджували проводилося за наступною шкалою:

- **не піддається оцінці** - неможливо дати оцінку в зв'язку з недостатністю або суперечливістю наявних даних, а також в тих випадках, коли їх не можна верифікувати або доповнити;
- **відсутній** - небажане клінічне явище або зміни лабораторних показників не пов'язані із застосуванням лікарського засобу;
- **можливий** - є певний часовий взаємозв'язок з прийомом лікарського засобу, однак розвиток ПЯ/ПР може бути пояснений також і супутнім захворюванням і/або прийомом інших ліків;
- **ймовірний** - є певний часовий взаємозв'язок з прийомом лікарського засобу, однак імовірність того, що розвиток ПЯ/ПР обумовлений супутнім захворюванням і/або прийомом інших ліків низький;
- **безсумнівний** - ПЯ/ПР виникає через певний проміжок часу після прийому препарату, реакція стихає після відміни препарату, симптоми знову з'являються після повторного прийому препарату.

13.3.4 Результат ПЯ / ПР

- **одужання без наслідків** - ПЯ/ПР минуло (симптоми відсутні і пацієнтові не проводиться лікування для усунення даного ПЯ/ПР);
- **одужання з наслідками** - ПЯ/ПР минуло, проте залишилися його наслідки;
- **без змін** - ПЯ/ПР не минуло, симптоми збереглися, не дивлячись на медичні заходи, вжиті для його усунення;
- **погіршення** - відбулося посилення симптомів ПЯ/ПР;
- **летальний результат** - пацієнт помер в результаті даного ПЯ/ПР.
- **дані відсутні** - втрачено зв'язок з пацієнтом, внаслідок чого неможливо отримати надійні дані про стан пацієнта.

13.3.5 Заходи у разі виникнення ПЯ/ПР

У разі виникнення ПЯ/ПР, дослідник надає (при необхідності) пацієнту відповідну кваліфіковану медичну допомогу, включаючи проведення лабораторних та інструментальних досліджень і здійснює спостереження за пацієнтом до повного вирішення ПЯ/ПР.

13.3.6 Повідомлення про непередбачені і/або серйозні ПЯ/ПР

При виникненні непередбаченої і/або серйозної ПЯ/ПР, дослідник протягом 24 годин повідомляє про це Спонсору дослідження (по телефону та e-mail). Повний звіт надає протягом 5 днів Спонсору і протягом 15 днів до

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

Комісії з питань етики при ЛПЗ. У разі смерті досліджуваного, інформація надається Спонсору і протягом 7 календарних днів – в Комісію з питань етики при ЛПЗ.

14. МЕТОДИ СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ ДАНИХ

14.1 Обґрунтування кількості досліджуваних

Дане дослідження є паралельним, двохгруповим, з однаковою кількістю пацієнтів в групах, і проводилося для доказу перевищуючої ефективності терапії, що включає хіміотерапію + Доновіт-ВС в порівнянні з групою пацієнтів, які отримують тільки хіміотерапію.

Планована потужність випробування – 80% (ймовірність здійснення помилки другого роду дорівнює 0,2), двостороння ймовірність зробити помилку 1-го роду дорівнює 0,05.

Головною змінною в даному дослідженні є загальна виживаність пацієнтів протягом 12 місяців від початку лікування, що в свою чергу призводить до аналізу подій, що залежать від часу. Критичною подією в даному дослідженні є летальний результат. Порівняння виживаності в двох групах проводилось з використанням логрангового критерію для порівняння кривих виживаності, побудованих за допомогою методу Каплана - Мейера.

Тривалість спостереження пацієнтів в даному дослідженні (Т) - 12 місяців (365 днів). Передбачалось, що пацієнти будуть набрані за 6 місяців (час набору пацієнтів, позначається як T_0).

При оцінці результатів даного дослідження планувалось перевірити наступні статистичні гіпотези:

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

де $\varepsilon = \lambda_1 - \lambda_2$; λ_1 - інтенсивність ризику в контрольній групі, λ_2 - інтенсивність ризику в основній групі, $\delta > 0$ - величина клінічно значущих відмінностей.

Однак в даному дослідженні ми можемо прийняти δ рівним 0, так як це буде означати що є статистично значущі відмінності між порівнюваними групами. Тобто буде перевірятися статистична гіпотеза:

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

Оцінку розміру вибірки можна зробити за формулою:

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

де, α - гранична ймовірність здійснення помилки 1-го роду (рівень значущості);
 β - ймовірність здійснення помилки 2-го роду (визначальна потужність дослідження, яка обчислюється як $1-\beta$); $z_{1-\alpha/2}$ и $z_{1-\beta}$ - відповідні відсоткові точки стандартного нормального розподілу.

Результати розрахунків наведені в таблиці нижче:

Статистичний показник	Значення
Співвідношення розміру груп	1
Тривалість спостереження T, міс.	12
Тривалість набору пацієнтів T_0 , міс.	6
Інтенсивність ризику в контрольній групі λ_1	0,7
Інтенсивність ризику в основній групі λ_2	0,21
Величина клінічно значущих відмінностей δ	0
Дисперсія для контрольної групи $\sigma^2(\lambda_1)$	0,490
Дисперсія для основної групи $\sigma^2(\lambda_2)$	0,042
Величина помилки 1 роду α (двостороннє)	0,05
Величина помилки 2 роду β	0,2
Відсоткова точка С.Н.Р. для α	1,96
Відсоткова точка С.Н.Р. для β	0,84
Кількість пацієнтів	30

Ґрунтуючись на попередньому досвіді проведення клінічних випробувань, з такого дослідження можуть вибути до 3 пацієнтів з кожної групи. Тому, для забезпечення необхідної 80 % потужності даного дослідження необхідно кожену групу збільшити на 3 пацієнта. Таким чином, остаточна кількість випробовуваних в кожній групі має становити 30 пацієнтів, всього 60 пацієнтів в дослідженні.

14.2 План статистичного аналізу

Статистичний аналіз включав:

- опис пацієнтів, включених у дослідження;
- число досліджуваних, які вибули;
- число ПЯ/ПР;
- аналіз вихідної однорідності груп;

¹ S.C. Chow, J. Shao, H.Wang. Sample Size Calculations in Clinical Research. — London: Taylor&Francis, 2003. — 358 p.

- аналіз ефективності у групах;
- порівняння ефективності між групами;
- доведення перевищуючої ефективності;
- статистичні висновки.

14.3 Аналіз вихідної однорідності груп

Був зроблений аналіз однорідності груп за клініко-демографічними показниками, показниками ефективності та безпеки. Для цього:

Використовувались методи описової статистики для опису вихідного стану груп (для кількісних показників – n , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне та максимальне значення; для якісних показників – частота і частка в %).

Для кількісних показників перевірялась нормальність розподілу даних у групах за допомогою критерію Шапіро – Уїлка. Якщо дані в групах за певними показниками розподілені нормально, то групи порівнювались за цими показниками за допомогою критерію Стьюдента для незалежних вибірок (попередньо перевіривши однорідність дисперсій в групах критерієм Левеню з метою вибору варіанту критерію Стьюдента). В іншому випадку (дані розподілені не нормально) порівняння груп виконувалось за допомогою критерію Манна – Уїтні.

Для категоріальних показників групи порівнювались за допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона. Якщо передумови застосування даного критерію не виконувались, то для порівняння застосовувався точний критерій Фішера.

Було зроблено статистичні висновки відносно вихідної однорідності груп за вказаними змінними.

14.4 Аналіз ефективності у кожній групі

Для показників, які оцінювались за допомогою подій, які залежать від часу, було побудовано криві виживаності, використовуючи метод Каплана – Мейєра, і оцінені середні значення терміну до настання події і медіана виживаність. Крім того, було оцінено частку подій в кожній групі на момент закінчення дослідження.

Для кількісних показників ефективності (вторинних змінних, вимірюваних кількісно) оцінювались показники описової статистики для кожного візиту. Для оцінки динаміки цих показників був виконаний дисперсійний аналіз (ДА) за змішаною двохфакторною моделлю (залежна

змінна - значення аналізованого показника, фактор «візит» - фіксований) фактор «суб'єкти» - випадковий. Було порівняно значення на візитах, починаючи з Візиту 3, з Візитом 1 за допомогою контрастного аналізу (використовані прості контрасти). Було перевірено нормальність розподілу залишків ДА. Якщо залишки не були розподілені нормально, то відповідний показник перетворювали в ранги і виконували аналіз в рангах.

Була оцінена в кожній групі кількість і частка пацієнтів, у яких не настала критичний подія протягом 12 міс.

14.5 Порівняння ефективності між групами

Для головної змінної та інших змінних, які оцінювались за допомогою подій, які залежать від часу:

– Якщо в початковому стані групи статистично значимо не розрізнялися, то порівнювалися криві виживання в групах за допомогою логрангового критерію.

– Якщо в початковому стані групи розрізнялися за будь-якими показниками, то виконували регресію Кокса, використовуючи покрокове формування рівняння регресії. В якості коваріата в рівняння регресії включалися ті змінні, за якими в початковому стані спостерігалися статистично значущі відмінності між групами і оцінювалась значимість впливу ефекту «група» і відносний ризик.

Для кількісних показників ефективності (вторинних змінних, вимірюваних кількісно) групи порівнювалися, за $dT_{\text{візит } i} = T_{\text{візит } i} - T_{\text{візит } 1}$.

Для кожного досліджуваного, по кожному параметру були вичислені індивідуальні різниці $dT_{\text{візит } i}$.

– Якщо групи в початковому стані статистично значимо не розрізнялися, то порівняння груп за $dT_{\text{візит } i}$ виконувалося за допомогою критерію Стюдента для незалежних вибірок або критерію Манна - Уїтні в залежності від нормальності розподілу порівнюваних наборів даних.

– Якщо групи в початковому стані статистично значимо розрізнялися, то для порівняння груп за $dT_{\text{візит } i}$, з урахуванням можливих вихідних відмінностей між групами, виконувався коваріаційний аналіз в кожен момент часу T_i за схемою: залежна змінна – dT_i для відповідного параметра, фактор «Група» - фіксований (рівні: основна і контрольна), коваріата - значення цього параметра на момент часу $T_{\text{візит } 2}$. Виконувався контрастний аналіз за допомогою простих контрастів між рівнями фактора «Група». Перевірялась

нормальність розподілу залишків коваріаційного аналізу за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі. Якщо залишки не були розподілені нормально, то виконувався зазначений аналіз в рангах. Були зроблені висновки щодо відмінностей між групами.

Було порівняно частки пацієнтів в групах, у яких не настала критична подія протягом терміну спостереження (12 міс.) за допомогою точного критерію Фішера.

14.6 Аналіз переносимості

Результати лабораторних досліджень (показники загального аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічного аналізу крові).

Показники описової статистики (n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення) для кожної групи і візиту відповідно до схеми обстеження пацієнтів.

Кожен показник був перетворений в категоріальну змінну з категоріями: «норма», «поза нормою». Для перетворених змінних в кожній групі і для кожного візиту відповідно до схеми обстеження пацієнтів було обчислено частоту і частку у відсотках і оцінена їх динаміка в кожній групі.

Результати вимірювання ЧСС, АТ, температури тіла.

Показники описової статистики (n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення) для кожної групи і візиту відповідно до схеми обстеження пацієнтів.

Дані про ПЯ / ПР.

Показники описової статистики (частота і частка у відсотках для кожної групи).

Змінна загальної переносимості.

Показники описової статистики (частота і частка у відсотках для кожної групи).

14.7 Рівні значущості та потужність

Рівень значущості для критерію Шапіро-Уїлкі було взято рівним 0,01, а для інших критеріїв - 0,05.

14.8 Висновок про перевищуючу ефективність

Висновок про перевищуючу ефективність терапії, що включає хіміотерапію + Доновіт-ВС в порівнянні з групою пацієнтів, які отримували

тільки хіміотерапію, було зроблено на підставі статистично значущих відмінностей при порівнянні кривих виживаності за допомогою логрангового критерію, або результатів оцінки значущості ефекту групи за результатами виконання регресії Кокса .

14.9 Робота з даними

Робота з даними здійснювалась у відповідності з базовими принципами керування даними, з метою забезпечення їх цілісності та валідності. Для цього, введення даних було здійснено в заздалегідь спроектовані електронні таблиці EXCEL, з використанням принципу «подвійного введення» і подальшої перехресної валідації.

14.10 Програмне забезпечення

Статистична обробка результатів була виконана за допомогою вбудованого модуля статистичного аналізу даних Microsoft Excel і за допомогою пакета програм SPSS 23.0.

15. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

15.1 Опис пацієнтів, включених у дослідження

У дослідження було рандомізоване 60 пацієнтів, з них: 30 пацієнтів в основну і 30 пацієнтів в контрольну. Схему рандомізації наведено у Додатку А, табл. А.1. Пацієнтам основної групи призначали препарат, що досліджувався Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм» на тлі базової ХТ. Пацієнти контрольної групи отримували тільки ХТ. Одного пацієнта було рандомізоване помилково (РН=042), тому його відразу було виключено з дослідження і він, надалі, ніде не враховується.

При зверненні до лікаря у більшості пацієнтів спостерігалась загально мозкова клінічна симптоматика у вигляді: головного болю, запаморочення, симптоматичної епілепсії та ін. Тривалість захворювання до постановки діагнозу складала від 2-х тижнів до 21 місяця.

У дослідження були включені пацієнти з гістологічне підтвердженим діагнозом: гліобластома, IV стадія анаплазії, після хірургічного видалення пухлини і курсу променевої терапії. Пухлини переважно локалізувалися в скроневій – 26 (45,6%), лобовій – 20 (35,1%) і тім'яній 11 (19,3%) ділянках. У лівій півкулі пухлини зустрічалися в 27 (47,4%) випадках, у правій – у 30 (52,6

%). У переважній більшості пацієнтів, пухлини поширювалися на суміжні частки головного мозку.

Усі, включені в дослідження пацієнти, мали функціональний статус за шкалою ECOG від 0 до 2 балів і очікувану тривалість життя не менше 12 тижнів.

У дослідження були включені пацієнти віком від 18 до 65 років (Me = 54 роки) з ІМТ від 18,73 до 38,67 кг/м² (M = 26,74, СВ = 3,69). У дослідження було включено 28 (47,5 %) чоловіків і 31 (52,5 %) жінка. Результати описового аналізу пацієнтів, що брали участь у дослідженні, за клініко-демографічними показниками наведено в табл. 15.1.1.

Таблиця 15.1.1 – Характеристика пацієнтів за віком і масою тіла

Параметр	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
Вік, років	59	52,41	54	10,41	18	65
Маса тіла, кг	59	77,80	79	13,72	45	108
ІМТ, кг/м ²	59	26,74	26,3	3,69	18,73	38,67
ЕСОГ, бали	59	0,88	1	0,53	0	2
Лейкоцити, x 10 ⁹ кл/л	59	6,58	6,5	2,44	2,4	14
Нейтрофіли, %	59	71,00	69,6	10,68	47,7	89,8
Тромбоцити, x 10 ⁹ кл/л	59	197,41	183	56,27	112	333
Гемоглобін, 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
Білірубін загальний, мкмоль/л	59	12,18	11,02	5,36	4,47	26,26
Креатинін, мкмоль/л	59	71,04	68,7	14,94	41,51	110,12

Результати аналізу нормальності розподілу даних наведено в Додатку Г, табл. Г.1.

15.2 Кількість проаналізованих пацієнтів

В аналіз ефективності включались пацієнти, для яких був відомий кінець спостереження або дата смерті. Пацієнти, які померли від причин, не пов'язаних з основним захворюванням, а також пацієнти, які вибули з дослідження з будь-яких інших причин, вважались такими, що вибули.

В аналіз ефективності було включено 57 пацієнтів, з них: 28 пацієнтів основної групи і 29 пацієнтів контрольної. В аналіз ефективності не були включені пацієнти: № 027 (тромбоемболія легеневої артерії з летальним результатом), № 042 (помилкове включення в дослідження) і № 060 (ПР, яка потребувала відміни препарату, що досліджувався).

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

Популяція для аналізу безпеки і переносимості склала 59 пацієнтів, з них: 30 пацієнтів основної групи і 29 пацієнтів контрольної. В аналіз не був включений пацієнт контрольної групи № 042 (помилкове включення в дослідження).

Таблиця 15.2.1 – Список пацієнтів, які вибули

Рандомізаційний номер	Група	Причина вибування з дослідження
027	Основна	Тромбоемболія легеневої артерії з летальним результатом через 2 місяці після Візиту 1
042	Контрольна	Помилкове включення в дослідження - не підтвердився діагноз «гліобластома»
060	Основна	Розвиток ПР на 3-й день після прийому досліджуваного препарату, яка потребувала його відміни

15.3 Аналіз вихідної однорідності груп

Аналіз вихідної однорідності груп було зроблено для пацієнтів, які були включені в аналіз ефективності, так як метою цього аналізу є демонстрація того, що групи є співставленими і їхні відмінності не будуть призводити до істотних зміщень оцінок ефективності.

15.3.1 Аналіз вихідної однорідності груп за демографічними параметрами

Результати аналізу однорідності груп за статтю методами описової статистики (частота і частка у %) наведено в табл. 15.3.1.1. У даній таблиці також наведено результат порівняння груп за статтю за допомогою точного критерію Фішера.

Таблиця 15.3.1.1 — Розподіл пацієнтів у групах за статтю і результати порівняння груп

Стать	Основна група n=28		Контрольна група n=29		р-значення*
	n	%	n	%	
Чоловіки	15	53,6	12	41,4	0,431
Жінки	13	46,4	17	58,6	
Всього	28	100,0	29	100,0	

* Обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

Висновок. На підставі результатів статистичного аналізу (табл. 15.3.1.1), можна констатувати, що групи у вихідному стані були однорідними за статтю (p = 0,431).

Результати аналізу порівняння груп за показниками: вік, зріст, маса тіла та ІМТ, за допомогою методів описової статистики, наведено в табл. 15.3.1.2.

Таблиця 15.3.1.2 – Результати аналізу порівняння груп за віком, зростом, масою тіла та ІМТ з використанням методів описової статистики

Показник	Група	Статистичні показники					
		n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
Вік, років	основна	28	54,25	56	9,39	23	65
	контрольна	29	51,24	53	11,17	18	65
Зріст, см	основна	28	170,64	169	7,69	155	187
	контрольна	29	170,03	167	9,85	155	190
Маса тіла, кг	основна	28	77,07	77	14,57	45	108
	контрольна	29	79,48	80	12,90	52	104
ІМТ, кг/м ²	основна	28	26,29	26,085	3,62	18,73	33,33
	контрольна	29	27,44	26,9	3,69	20,31	38,67

З метою вибору критерію для перевірки однорідності груп за віком та масою тіла було виконано перевірку нормальності розподілу аналізованих даних (Додаток Г, табл. Г.2). Згідно отриманих результатів, для оцінки однорідності груп за зростом, масою тіла та ІМТ було застосовано критерій Стьюдента для незалежних вибірок (табл. 15.3.1.2), а для порівняння за віком – критерій Манна – Уїтні (табл. 15.3.1.3, Додаток Г, табл. Г. 3).

Таблиця 5.3.1.2 – Результати аналізу однорідності груп за деякими антропометричними параметрами з використанням критерію Стьюдента для незалежних вибірок

Змінна	t-статистика	Число ст. свободи	p-значення (двустор.)	Різниця середніх	Висновок про однорідність груп*
Зріст	0,259	55	0,796	0,608	Однорідні
Маса тіла	-0,662	55	0,511	-2,411	Однорідні
ІМТ	-1,187	55	0,240	-1,151	Однорідні

* Висновок зроблено при рівні значущості 0,05.

Таблиця 15.3.1.3 – Результати аналізу однорідності груп за віком з використанням критерію Манна-Уїтні

Змінна	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	p-значення	Висновок про однорідність груп*
Вік	335,5	770,5	-1,127	0,260	Однорідні
* Висновок зроблено при рівні значущості 0,05.					

Таким чином, в основну групу були включені пацієнти віком від 23 до 65 років (Me = 56 років), з ІМТ від 18,73 кг/м² до 33,33 кг/м² (M = 26,29 кг/м²; СВ = 3,62 кг/м²).

До контрольної групи були включені пацієнти віком від 18 до 65 років (M = 51,24; СВ = 11,17), з ІМТ від 20,31 кг/м² до 38,67 кг/м² (M = 27,44 кг/м²; СВ = 3,69 кг/м²).

Висновок. На підставі результатів статистичного аналізу (табл. 15.3.1.1 - 15.3.1.3), можна констатувати, що групи у вихідному стані були однорідними за статтю (p = 0,431), віком (p = 0,260) та ІМТ (p = 0,240).

15.3.2 Аналіз однорідності груп за супутньою патологією

Результати аналізу однорідності груп, за супутньою патологією наведено в табл. 15.3.2.1.

Таблиця 15.3.2.1 – Результати порівняльного аналізу груп за супутньою патологією

Вид патології	Основна група (n = 28)		Контрольна група (n =29)		P-значення*
	n	%	n	%	
Симптоматична артеріальна гіпертензія	1	3,57	1	3,45	1,000
Гіпертонічна хвороба	4	14,29	3	10,34	0,706
Ішемічна хвороба серця	1	3,57	1	3,45	1,000
Епісіндром	5	17,86	5	17,24	1,000
Вегето-судинна дистонія за гіпертонічним типом	1	3,57	1	3,45	1,000
Вегето-судинна дистонія за гіпотонічним типом	1	3,57	2	6,90	1,000
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	3	10,71	3	10,34	1,000

Вид патології	Основна група (n = 28)		Контрольна група (n =29)		P- значення*
	n	%	n	%	
Бронхіальна астма	1	3,57	0	0,00	0,491
Пневмонія	1	3,57	1	3,45	1,000
Хронічне обструктивне захворювання легень	0	0,00	1	3,45	1,000
Хронічний холецистит	2	7,14	1	3,45	0,611
Хронічний панкреатит	0	0,00	1	3,45	1,000
Хронічний гастродуоденіт	3	10,71	2	6,90	0,670
Виразкова хвороба шлунку та/або дванадцятипалої кишки	3	10,71	2	6,90	0,670
Калькульозний холецистит	0	0,00	1	3,45	1,000
Сечосольовий діатез	4	14,29	3	10,34	0,706
Цукровий діабет	0	0,00	1	3,45	1,000
Ожиріння	5	17,86	3	10,34	0,470
Легенева емболія	1	3,57	0	0,00	0,491

* Обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

Висновок. Як видно з табл. 15.3.2.1 статистично значущих відмінностей між групами за супутньою патологією виявлено не було.

15.3.3 Аналіз вихідної однорідності груп за об'ємом хірургічного втручання, локалізацією і стороною ураження, станом пацієнтів за шкалою ECOG

На першому етапі лікування (до включення у дослідження) всім пацієнтам було виконано резекцію пухлини у максимально можливому об'ємі.

При оцінці ступеню радикальності хірургічного втручання були використані наступні умовні критерії: тотальне видалення – видалення більше 95 % пухлини, субтотальне видалення – видалення 80-94 % пухлини, парціальне видалення – видалення 50-79% пухлини, біопсія – видалення менше 50% пухлини.

Переважаючим обсягом хірургічного втручання у пацієнтів обох груп було «тотальне» видалення пухлини: основна група – 21 (75%) пацієнт, контрольна група – 22 (75,9 %) пацієнта.

Результати аналізу однорідності груп за об'ємом оперативного втручання наведено в табл. 15.3.3.1.

Таблиця 15.3.3.1 - Результати порівняльного аналізу груп за об'ємом оперативного втручання

Об'ємом оперативного втручання	Основна група n=28		Контрольна група n=29		Р-значення*
	n	%	n	%	
«Тотальне» видалення пухлини	21	75,0	22	75,9	1,000
Субтотальне видалення пухлини	6	21,4	5	17,2	
Парціальне видалення пухлини	1	3,6	1	3,4	
Біопсія	0	0,0	1	3,4	
Всього	28	100,0	29	100,0	

* Обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

Висновок. Згідно з результатами статистичного аналізу даних, наведених в табл. 15.3.3.1, можна констатувати, що групи статистично значуще не відрізнялися за об'ємом оперативного втручання ($p = 1,000$).

Пухлини переважно локалізувалися в скроневій – 26 (45,6%), лобовій – 20 (35,1%) і тім'яній 11 (19,3%) ділянках. У лівій півкулі пухлини зустрічалися у 27 (47,4%) випадках, у правій – у 30 (52,6 %).

Таблиця 15.3.3.2 - Результати порівняльного аналізу груп за локалізацією і стороною ураження

Змінна локалізації	Локалізація і сторона ураження	Основна група n=28		Контрольна група n=29		Р-значення*
		n	%	n	%	
Ділянка мозку	Скронева ділянка	13	46,4	13	44,8	0,654
	Лобова ділянка	11	39,3	9	31,0	
	Тім'яна ділянка	4	14,3	7	24,1	
Півкуля мозку	Ліва півкуля	13	46,4%	17	58,6%	0,431
	Права півкуля	15	53,6%	12	41,4%	

* Обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

Висновок. Згідно з результатами статистичного аналізу даних, наведених в табл. 15.3.3.2, можна констатувати, що групи статистично значуще не відрізнялися за локалізацією пухлини і стороною ураження.

Загальний стан пацієнтів до лікування відповідав 0 – 2 балами за шкалою ECOG. Результати порівняльного аналізу груп за шкалою ECOG методами описової статистики наведено у табл. 15.3.3.3.

Таблиця 15.3.3.3 – Результати порівняльного аналізу груп за шкалою ECOG з використанням методів описової статистики

Показник	Група	Статистичні показники					
		n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
ECOG, бали	основна	28	0,96	1	0,33	0	2
	контрольна	29	0,79	1	0,62	0	2

Так як дані в групах були розподілені не нормально (Додаток Г, табл. Г.2), то для порівняння груп було застосовано критерій Манна – Уїтні (табл. 15.3.3.4 та Додаток Г, табл. Г.3).

Таблиця 15.3.3.4— Результати аналізу однорідності груп у вихідному стані за шкалою ECOG з використанням критерію Манна-Уїтні

Змінна	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	p-значення	Висновок про однорідність груп*
ECOG	338	773	-1,41	0,159	Однорідні

* Висновок зроблено при рівні значущості 0,05.

Також було проаналізовано вихідну однорідність груп за розподілом пацієнтів по окремим бальним оцінкам шкали ECOG. Результати цього порівняльного аналізу наведено у табл. 15.3.3.5.

Таблиця 15.3.3.5 – Результати порівняння груп за оцінками загального стану пацієнтів на момент включення в дослідження з використанням шкали ECOG

Змінна	Бали	Основна група n=28		Контрольна група n=29		P-значення*
		n	%	n	%	
ECOG	0 балів	2	7,1	9	31,0	0,051
	1 бал	25	89,3	17	58,6	
	2 бали	1	3,6	3	10,3	

* Обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

Висновок. Згідно з результатами статистичного аналізу даних, наведених у табл. 15.3.3.4 та табл. 15.3.3.5, можна констатувати, що групи, у вихідному стані, статистично значуще не відрізнялись за загальним станом, оціненим за шкалою ECOG.

15.3.4 Аналіз вихідної однорідності груп за схемою хіміотерапії, що застосовувалась

Пацієнти основної і контрольної групи отримували хіміотерапію відповідно до міжнародних стандартів лікування гліобластоми по одній з наступних схем:

1. Темозоломід у вигляді 6 циклів ад'ювантної терапії у дозі 150-200 мг/м² 1 раз на добу протягом 5 днів 28-денного циклу (5 днів - прийом темозоломїду 23 дні - без прийому препарату).

2. Ломустин 130 мг/м² per os одноразово кожні 4-6 тижнів. Курс – 12 місяців.

3. Схема PCV: прокарбазин + ломустин + вінкрисин кожні 4-6 тижнів: 1-ий день - ломустин 130 мг/м² per os, 8-ї, 28-й дні – вінкрисин 1,0 мг/м² внутрішньовенно. З 8-го по 22 день включно прокарбазин по 50 мг 2 рази на день per os.

Схема лікування була обрана на підставі молекулярно-генетичного дослідження пацієнтів на чутливість до темозоломїду.

Результати порівняльного аналізу однорідності груп за схемою хіміотерапії, що застосовувалася, наведено у табл. 15.3.4.1.

Таблиця 15.3.4.1 – Результати аналізу порівняння груп за схемою хіміотерапії, що застосовувалася

Змінна	Категорії	Основна група n=28		Контрольна група n=29		Р-значення*
		n	%	n	%	
Схема ХТ	Темозоломід	19	67,9	22	75,9	0,266
	Ломустин	6	21,4	2	6,9	
	PCV	3	10,7	5	17,2	

* Обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

Як видно з табл. 15.3.4.1, групи статистично значуще не відрізнялися за схемами ХТ (p = 0,266).

Загальна кількість курсів ХТ, отриманих пацієнтами в процесі даного дослідження в групах, наведена у табл. 15.3.4.2.

Таблиця 15.3.4.2 – Загальна кількість курсів ХТ, отриманих пацієнтами в процесі даного дослідження

Схема ХТ	Основна група (n = 28)	Контрольна група (n = 29)
Темозоломід	130	162

Схема ХТ	Основна група (n = 28)	Контрольна група (n = 29)
Ломустин	33	9
PCV	15	12
Всього	178	183

Результати порівняння груп за кількістю курсів ХТ наведено у табл. 15.3.4.3. Так як дані у групах були розподілене нормально (Додаток Г, табл. Г.2), то для порівняння груп було застосовано критерій Стьюдента для незалежних вибірок (табл. 15.3.4.4).

Таблиця 15.3.4.3 – Результати порівняння груп за кількістю курсів ХТ методами описової статистики

Показник	Група	Статистичні показники					
		n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
Кількість курсів ХТ	основна	28	7,25	7,00	3,395	1	13
	контрольна	29	5,86	5,00	3,573	1	14

Таблиця 5.3.4.4 – Порівняння груп за кількістю курсів ХТ з використанням критерію Стьюдента для незалежних вибірок

Змінна	t-статистика	Число ст. свободи	p-значення (двустор.)	Різниця середніх	Висновок про однорідність груп*
Кількість курсів ХТ	1,502	55	0,139	1,388	Однорідні

* Висновок зроблено при рівні значущості 0,05.

Висновок. Згідно з результатами статистичного аналізу даних, наведеного у табл. 5.3.4.2 - 5.3.4.4, можна констатувати, що групи статистично значуще не відрізнялися за схемами хіміотерапії, що застосовувалась та кількістю курсів ХТ, отриманих пацієнтами в процесі даного дослідження.

15.3.5 Аналіз вихідної однорідності груп за вітальними показниками

При об'єктивному обстеженні пацієнтів на етапі скринінгу в жодному випадку не було виявлено декомпенсованих патологічних станів, що мали перешкоджати участі пацієнта в дослідженні.

В якості основних фізіологічних параметрів оцінювалися САТ, ДАТ, ЧСС і температура тіла. Результати порівняльного описового статистичного аналізу груп за цими параметрами наведено в табл. 15.3.5.1.

Таблиця 15.3.5.1 – Результати порівняльного аналізу груп за вітальними показниками методами описової статистики

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

Так як дані у тій чи іншій групі для параметрів, що аналізуються, були розподілені не нормально (Додаток Г, табл. Г.2), то для порівняння груп було застосовано критерій Манна-Уїтні (табл. 15.3.5.2; додаткові статистики у Додатку Г, табл. Г.3).

Таблиця 15.3.5.2 – Результати аналізу однорідності груп з САТ і ДАТ, ЧСС та температури тіла за допомогою критерію Манна – Уїтні

Змінна	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)	Висновок про однорідність груп*
САТ	404	810	-0,033	0,974	Однорідні
ДАТ	376	782	-0,503	0,615	Однорідні
ЧСС	394	800	-0,194	0,846	Однорідні
Температура тіла	396	802	-0,194	0,846	Однорідні

* Висновок зроблено при рівні значущості 0,05.

Висновок. На підставі результатів статистичного аналізу, наведеного в табл. 15.3.5.2, можна констатувати, що у вихідному стані групи статистично значуще не відрізнялися за вітальними показниками (САТ, ДАТ, ЧСС і температура тіла).

15.3.6 Аналіз вихідної однорідності груп за даними ЕКГ і УЗД органів черевної порожнини

Згідно з протоколом, всім пацієнтам виконувалося стандартне ЕКГ дослідження в спокої у 12 відведеннях. У більшій частки пацієнтів, за даними ЕКГ, спостерігалися клінічно незначущі зміни, такі як: дифузне-дистрофічні зміни в міокарді, помірна гіпертрофія лівого шлуночка, неповна блокада ніжки

пучка Гіса, порушення внутрішньошлуночкової провідності, знижений вольтаж зубця Т, скорочення інтервалу PQ та ін. Лікар дослідник оцінював ці зміни і робив висновок в категоріях «норма» або «відхилення від норми». Відхилення від норми деяких показників, були клінічно не значущими і не перешкоджували участі пацієнта в дослідженні.

Результати порівняння груп за наявністю серцево-судинної патології у пацієнтів за даними ЕКГ наведено в табл. 15.3.6.1.

Таблиця 15.3.6.1 — Результати порівняння груп за даними ЕКГ у вихідному стані (В1)

Наявність патології	Основна група (n = 28)		Контрольна група (n = 29)		p-значення*
	n	%	n	%	
Норма	5	17,9	6	20,7	1,000
Відхилення від норми	23	82,1	23	79,3	
Всього	28	100,0	29	100,0	

*Оцінено за допомогою точного критерію Фішера

Висновок. На підставі результатів статистичного аналізу, наведеного в табл. 15.3.6.1, можна констатувати, що за даними ЕКГ, у вихідному стані, групи статистично значуще не відрізнялися за наявністю і вираженістю серцево-судинної патології.

Згідно з протоколом, всім пацієнтам виконувалося УЗД органів черевної порожнини (ОЧП). У більшій частки пацієнтів, за даними УЗД, спостерігалися дифузні зміни в печінці та підшлунковій залозі, сечосольовий діатез тощо. Лікар дослідник оцінював ці зміни і робив висновок в категоріях «норма» або «відхилення від норми». Відхилення від норми виявлених змін, були клінічно не значущими і не перешкоджували участі пацієнта в дослідженні.

Результати порівняння груп за наявністю патології ОЧП за даними УЗД наведено в табл. 15.3.6.2.

Таблиця 15.3.6.2 – Результати порівняння груп за даними УЗД ОЧП у вихідному стані

Наявність патології	Основна група (n = 28)		Контрольна група (n = 29)		p-значення*
	n	%	n	%	
Норма	2	7,1	4	13,8	0,670
Відхилення від норми	26	92,9	25	86,2	

Наявність патології	Основна група (n = 28)		Контрольна група (n = 29)		p-значення*
	n	%	n	%	
Всього	28	100,0	29	100,0	

*Оцінено за допомогою точного критерію Фішера

Висновок. На підставі результатів статистичного аналізу, наведеного в табл. 15.3.6.2, можна констатувати, що за даними УЗД ОЧП, у вихідному стані, групи статистично значуще не відрізнялися за наявністю і вираженістю патологічних змін.

15.3.7 Аналіз вихідної однорідності груп за лабораторними показниками загального аналізу крові

У вихідному стані пацієнтам проводили загальний аналіз крові за такими показниками: лейкоцити, еритроцити, гематокрит, гемоглобін, тромбоцити, нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, еозинофіли, базофіли і ШОЕ. У більшості пацієнтів дані показники знаходилися в межах норми. Відхилення від норми деяких показників, у деяких пацієнтів, були обумовлені попереднім застосуванням променевої терапії і ХТ і було клінічно незначущими.

Результати порівняльного аналізу груп за аналізованими показниками загального аналізу крові, методами описової статистики, наведено у табл. 15.3.7.1.

Таблиця 15.3.7.1 – Результати порівняльного аналізу груп за показниками загального аналізу крові

Показник	Група	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
Лейкоцити, x 10 ⁹ /л	Основна	28	6,31	6,6	2,48	2,4	14
	Контрольна	29	6,68	6,4	2,43	2,7	12,2
Еритроцити, x 10 ¹² /л	Основна	28	4,54	4,57	0,43	3,74	5,38
	Контрольна	29	4,57	4,54	0,51	3,77	5,85
Гематокрит, %	Основна	28	38,66	38,7	7,28	4,5	45,3
	Контрольна	29	40,97	41,2	4,15	33,2	50
Гемоглобін, г/л	Основна	28	133,96	131	13,61	107	160
	Контрольна	29	135,86	137	15,98	100	169
Тромбоцити, x 10 ⁹ /л	Основна	28	209,25	193	52,80	137	312
	Контрольна	29	186,48	177	56,48	112	333
Нейтрофіли, %	Основна	28	70,18	69,55	10,86	47,7	86,3
	Контрольна	29	71,29	69,7	10,55	52,9	89,8
Лімфоцити, %	Основна	28	22,20	19,6	9,23	8	42

Показник	Група	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
Моноцити, %	Контрольна	29	22,47	23	9,56	8	40,2
	Основна	28	6,07	5	3,09	2	14
	Контрольна	29	6,34	5	2,76	3	12
Еозинофіли, %	Основна	28	1,82	1	1,85	0	8
	Контрольна	29	1,97	1	4,66	0	25
Базофіли, %	Основна	28	0,18	0	0,48	0	2
	Контрольна	29	0,14	0	0,35	0	1
ШОЕ, мм/год	Основна	28	14,79	12,5	11,63	1	61
	Контрольна	29	15,38	10	13,98	1	63

З метою вибору критерію для перевірки однорідності груп за лабораторними показниками загального аналізу крові було виконано перевірку нормальності розподілу аналізованих даних (Додаток Г, табл. Г.2). Залежно від результатів перевірки нормальності розподілу даних, було застосовано критерій Стьюдента для незалежних вибірок (табл. 15.3.7.2) або критерій Манна - Уїтні (табл. 15.3.7.3, Додаток Г, табл. Г.3).

Таблиця 15.3.7.2 – Результати аналізу вихідної однорідності груп за деякими лабораторними показниками загального аналізу крові за допомогою критерію

Стьюдента для незалежних вибірок

Змінна	t-статистика	Число ст. свободи	p-значення (двустор.)	Різниця середніх	Висновок про однорідність груп*
Лейкоцити	-0,567	55	0,573	-0,369	Однорідні
Еритроцити	-0,183	55	0,856	-0,023	Однорідні
Гемоглобін	-0,482	55	0,632	-1,898	Однорідні
Нейтрофіли	-0,392	55	0,697	-1,111	Однорідні
Лімфоцити	-0,105	55	0,917	-0,262	Однорідні

* Висновок зроблено при рівні значущості 0,05.

Таблиця 15.3.7.3 – Результати аналізу вихідної однорідності груп за деякими лабораторними показниками загального аналізу крові за допомогою критерію

Манна-Уїтні

Змінна	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	p-значення	Висновок про однорідність груп*
Гематокрит	320	726	-1,373	0,170	Однорідні
Тромбоцити	288,5	723,5	-1,876	0,061	Однорідні

Змінна	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	p-значення	Висновок про однорідність груп*
Моноцити	367,5	773,5	-0,621	0,534	Однорідні
Еозинофіли	320,5	755,5	-1,418	0,156	Однорідні
Базофіли	402	837	-0,106	0,916	Однорідні
ШОЕ	379,5	814,5	-0,424	0,672	Однорідні

* Висновок зроблено при рівні значущості 0,05.

Висновок. На підставі результатів статистичного аналізу, наведеного в табл. 15.3.7.2 – 15.3.7.3, можна констатувати, що у вихідному стані групи статистично значуще не відрізнялися за показниками загального аналізу крові, що вивчалися (лейкоцити, еритроцити, гематокрит, гемоглобін, тромбоцити, нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, еозинофіли, базофіли і ШОЕ).

Згідно Протоколу дослідження, було виконано порівняння груп у вихідному стані за відповідністю нормальним значенням лабораторних показників загального аналізу крові (табл. 15.3.7.4). Відмінності між групами були оцінені за допомогою точного критерію Фішера (табл. 15.3.7.4).

Таблиця 15.3.7.4 – Результати порівняльного аналізу груп у вихідному стані за відповідністю нормальним значенням лабораторних показників загального аналізу крові

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		p-значення ^{a)}
			n	%	n	%	
Лейкоцити	В1	Норма	20	71,4	23	79,3	0,550
		Клін. незначуще відх. від норми	8	28,6	6	20,7	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Еритроцити	В1	Норма	22	78,6	20	69,0	0,550
		Клін. незначуще відх. від норми	6	21,4	9	31,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Гематокрит	В1	Норма	27	96,4	29	100,0	0,491
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,6	0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення ^{а)}
			n	%	n	%	
Гемоглобін	В1	Норма	23	82,1	22	75,9	0,747
		Клін. незначуще відх. від норми	5	17,9	7	24,1	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Тромбоцити	В1	Норма	18	64,3	12	41,4	0,113
		Клін. незначуще відх. від норми	10	35,7	17	58,6	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Нейтрофіли	В1	Норма	17	60,7	16	55,2	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	11	39,3	12	41,4	
		Клін. значуще відх. відх. норми	0	0,0	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Лімфоцити	В1	Норма	12	42,9	18	62,1	0,298
		Клін. незначуще відх. від норми	15	53,6	10	34,5	
		Клін. значуще відх. від норми	1	3,6	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Моноцити	В1	Норма	25	89,3	27	93,1	0,670
		Клін. незначуще відх. від норми	3	10,7	2	6,9	
		Клін. значуще відх. відх. норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Еозинофіли	В1	Норма	27	96,4	27	93,1	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,6	1	3,4	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Еозинофіли	В3	Норма	26	92,9	28	96,6	0,362
		Клін. незначуще відх. від норми	2	7,1	0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Базофіли	В1	Норма	27	96,4	29	100,0	0,491
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,6	0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
ШОЕ	В1	Норма	14	50,0	17	58,6	0,339
		Клін. незначуще відх. від норми	12	42,9	8	27,6	
		Клін. значуще відх. від норми	2	7,1	4	13,8	
		Всього	28	100,0	29	100,0	

^{а)} Обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

Висновок. На підставі результатів статистичного аналізу, наведеного в табл. 15.3.7.4, можна зробити висновок, що у вихідному стані групи статистично значуще не відрізнялися за відповідністю нормальним значенням лабораторних показників загального аналізу крові.

15.3.8 Аналіз вихідної однорідності груп за лабораторними показниками біохімічного аналізу крові

У вихідному стані пацієнтам проводили біохімічний аналіз крові за такими показниками: АСТ, АЛТ, білірубін загальний, креатинін, глюкоза.

У більшості пацієнтів дані показники знаходилися в межах норми. Відхилення від норми деяких показників, у деяких пацієнтів, були обумовлені попереднім застосування променевої терапії і ХТ і було клінічно незначущим.

Результати аналізу однорідності груп за аналізованими показниками біохімічного аналізу крові методами описової статистики наведено в табл. 15.3.8.1.

Таблиця 15.3.8.1– Результати порівняльного аналізу груп за лабораторними показниками біохімічного аналізу крові

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

З метою вибору критерію для перевірки однорідності груп за лабораторними показниками біохімічного аналізу крові було виконано перевірку нормальності розподілу аналізованих даних (Додаток Г, табл. Г. 2). Залежно від результатів перевірки нормальності розподілу даних, було застосовано критерій Стьюдента для незалежних вибірок (табл. 15.3.8.2) або критерій Манна – Уїтні (табл. 15.3.8.3, Додаток Г, табл. Г.3).

Таблиця 15.3.8.2 – Результати аналізу вихідної однорідності груп за деякими лабораторними показниками біохімічного аналізу крові за допомогою критерію Стьюдента для незалежних вибірок

Змінна	t-статистика	Число ст. свободи	p-значення (двустор.)	Різниця середніх	Висновок про однорідність груп*
АЛТ	-0,925	55	0,359	-3,164	Однорідні

Змінна	t-статистика	Число ст. свободи	p-значення (двустор.)	Різниця середніх	Висновок про однорідність груп*
Білірубін загальний	-2,188	55	0,053	-3,043	Однорідні
Креатинін	0,840	55	0,405	3,294	Однорідні

* Висновок зроблено при рівні значущості 0,05.

Таблиця 15.3.8.3 – Результати аналізу вихідної однорідності груп за деякими лабораторними показниками біохімічного аналізу крові за допомогою критерію Манна-Уїтні

Змінна	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	p-значення	Висновок про однорідність груп*
АСТ	388,5	823,5	-0,279	0,780	Однорідні
Глюкоза	396,5	831,5	-0,152	0,879	Однорідні

* Висновок зроблено при рівні значущості 0,05.

Висновок. На підставі результатів статистичного аналізу, наведеного в табл. 15.3.8.2-15.3.8.3, можна констатувати, що у вихідному стані групи статистично значуще не відрізнялися за лабораторними показниками біохімічного аналізу крові, що вивчалися (АСТ, АЛТ, білірубін загальний, креатинін, глюкоза).

Згідно Протоколу дослідження було виконано порівняння груп у вихідному стані за відповідністю нормальним значенням лабораторних показників біохімічного аналізу крові (табл. 15.3.8.4). Відмінності між групами були оцінені за допомогою точного критерію Фішера.

Таблиця 15.3.8.4 – Результати порівняльного аналізу груп у вихідному стані за відповідністю нормальним значенням лабораторних показників біохімічного аналізу крові

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		p-значення ^{a)}
			n	%	n	%	
АСТ	В1	Норма	26	92,9	26	89,7	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	2	7,1	3	10,3	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
АСТ	В1	Норма	23	82,1	25	86,2	0,730
		Клін. незначуще відх. від норми	5	17,9	4	13,8	

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення ^{а)}
			n	%	n	%	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Білірубін загальний	В1	Норма	27	96,4	25	86,2	0,352
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,6	4	13,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Креатинін	В1	Норма	27	96,4	28	96,6	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,6	1	3,4	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Глюкоза	В1	Норма	22	78,6	25	86,2	0,504
		Клін. незначуще відх. від норми	6	21,4	4	13,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	

^{а)} Обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

Висновок. На підставі результатів статистичного аналізу, наведеного в табл. 15.3.8.4, можна констатувати, що у вихідному стані групи статистично значуще не відрізнялися за відповідністю нормальним значенням лабораторних показників біохімічного аналізу крові.

15.3.9 Аналіз вихідної однорідності груп за лабораторними показниками загального аналізу сечі

У вихідному стані пацієнтам проводили загальний аналіз сечі за такими показниками: питома вага, рН, білок, глюкоза, лейкоцити, еритроцити, циліндри, солі. У більшості пацієнтів ці показники знаходилися в межах норми. Відхилення від норми деяких показників, у деяких пацієнтів, були клінічно незначущими.

Результати порівняльного аналізу груп за показниками загального аналізу сечі, методами описової статистики, наведено в табл. 15.3.9.1 для кількісних змінних і в табл. 15.3.9.2 для категоріальних змінних (наявність солі).

Таблиця 15.3.9.1 – Результати порівняльного аналізу груп за лабораторними показниками загального аналізу сечі

Показник	Група	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
Питома вага	Основна	28	1014,50	1014	9,36	1002	1050
	Контрольна	29	1013,48	1013	5,62	1002	1024

Показник	Група	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
рН	Основна	28	6,04	6	0,19	6	7
	Контрольна	29	6,52	6	0,87	6	8
Білок, г/л	Основна	28	0,00	0	0,01	0	0,033
	Контрольна	29	0,00	0	0,01	0	0,033
Глюкоза, ммоль/л	Основна	28	0	0	Н/Д	0	0
	Контрольна	29	0	0	Н/Д	0	0
Лейкоцити, кл. в п/з	Основна	28	4,29	4	3,32	0	15
	Контрольна	29	6,72	3	13,01	1	70
Еритроцити, кл. в п/з	Основна	28	0,54	0	1,00	0	3
	Контрольна	29	0,76	0	1,48	0	5
Циліндри, кл. в пр.	Основна	28	0,04	0	0,19	0	1
	Контрольна	29	0,07	0	0,37	0	2

Таблиця 15.3.9.2 - Результати порівняння груп за наявністю солі в сечі

Змінна	Категорія змінної	Основна група n=30		Контрольна група n=30		р-значення*
		n	%	n	%	
Солі в сечі	Так	20	71,4	21	72,4	1,000
	Ні	8	28,6	8	27,6	
	Всього	28	100,0	29	100,0	

* Обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

Як видно з табл. 15.3.9.1 глюкоза в сечі була відсутньою в усіх пацієнтів в обох групах. Тому групи за цим показником були однорідними і подальше порівняння груп за ним не проводилося.

З метою вибору критерію для перевірки однорідності груп за лабораторними показниками загального аналізу сечі було виконано перевірку нормальності розподілу аналізованих даних (Додаток Г, табл. Г.2). Так як дані в групах (хоча б в одній) були розподілені не нормально, то для їх порівняння було застосовано критерій Манна - Уїтні (табл. 15.3.9.3, Додаток Г, табл. Г.3).

Таблиця 15.3.9.3 – Результати аналізу вихідної однорідності груп за деякими лабораторними показниками загального аналізу сечі за допомогою критерію

Манна-Уїтні

Змінна	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	р-значення	Висновок про однорідність груп*
Питома вага	406	841	0,000	1,000	Однорідні
рН	305	711	-2,546	0,051	Однорідні

Змінна	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	p-значення	Висновок про однорідність груп*
Білок в сечі	364,5	770,5	-1,352	0,176	Однорідні
Лейкоцити в сечі	394	829	-0,194	0,846	Однорідні
Еритроцити в сечі	400	806	-0,121	0,904	Однорідні
Циліндри	406	841	0,000	1,000	Однорідні

* Висновок зроблено при рівні значущості 0,05.

Висновок. На підставі результатів статистичного аналізу, наведеного в табл. 15.3.9.2 – 15.3.9.3, можна констатувати, що в вихідному стані групи статистично значуще не відрізнялися за лабораторними показниками загального аналізу сечі, що вивчалися.

Згідно Протоколу дослідження було виконано порівняння груп у вихідному стані за відповідністю нормальним значенням лабораторних показників загального аналізу сечі (табл. 15.3.9.4). Відмінності між групами були оцінені за допомогою точного критерію Фішера.

Таблиця 15.3.9.4 – Результати порівняльного аналізу груп у вихідному стані за відповідністю нормальним значенням лабораторних показників загального аналізу сечі

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		p-значення ^{a)}
			n	%	n	%	
Питома вага	B1	Норма	18	64,3	18	62,1	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	10	35,7	11	37,9	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
рН	B1	Норма	28	100,0	25	86,2	0,112
		Клін. незначуще відх. від норми	0	0,0	4	13,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Білок в сечі	B1	Норма	27	96,4	25	86,2	0,352
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,6	4	13,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Лейкоцити	B1	Норма	22	78,6	22	75,9	0,793

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення ^{a)}
			п	%	п	%	
в сечі		Клін. незначуще відх. від норми	5	17,9	4	13,8	
		Клін. значуще відх. від норми	1	3,6	3	10,3	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Еритроцити в сечі	В1	Норма	22	78,6	25	86,2	0,504
		Клін. незначуще відх. від норми	6	21,4	4	13,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Циліндри	В1	Норма	28	100,0	28	96,6	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	0	0,0	1	3,4	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Солі	В1	Норма	23	82,1	25	86,2	0,730
		Клін. незначуще відх. від норми	5	17,9	4	13,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	

^{a)} Обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

Висновок. На підставі результатів статистичного аналізу, наведеного в табл. 15.3.9.4, можна констатувати, що у вихідному стані групи статистично значуще не відрізнялися за відповідністю нормальним значенням лабораторних показників загального аналізу сечі.

15.3.10 Аналіз однорідності груп за оцінками якості життя за шкалою QL2 опитувальника EORT QLQ-C30

Нами були проаналізована шкала якості життя QL2, яка формується на основі двох шкал (шкала «якості життя» і шкала «загального статусу здоров'я») опитувальника EORTC QLQ-C30.

Результати порівняльного аналізу груп за оцінками якості життя за шкалою QL2 опитувальника EORTC QLQ-C30, методами описової статистики, наведено у табл. 15.3.10.1.

Таблиця 15.3.10.1 – Результати порівняльного аналізу груп за оцінками якості життя за шкалою QL2 опитувальника EORTC QLQ-C30

Параметр	Група	N	M	Me	СВ	МІН	МАКС
QL2, бали	Основна	28	59,82	62,50	13,62	33,33	100,00
	Контрольна	29	66,67	66,67	16,67	33,33	100,00

З метою вибору критерію для перевірки однорідності груп було виконано перевірку нормальності розподілу аналізованих даних (Додаток Г, табл. Г.2). Так як дані в групах були розподілені не нормально, то для їх порівняння було застосовано критерій Манна - Уїтні (табл. 15.3.10.2, Додаток Г, табл. Г.3).

Таблиця 15.3.10.2 – Результати аналізу вихідної однорідності груп за оцінками якості життя за шкалою QL2 опитувальника EORTC QLQ-C30 з використанням критерію Манна-Уїтні

Змінна	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	p-значення	Висновок про однорідність груп*
QL2	310,5	716,5	-1,618	0,106	Однорідні

* Висновок зроблено при рівні значущості 0,05.

Висновок. На підставі результатів статистичного аналізу, наведеного в табл. 15.3.10.1 –15.3.10.2, можна констатувати, що, у вихідному стані групи статистично значуще не відрізнялися за оцінками якості життя за шкалою QL2 опитувальника EORTC QLQ-C30.

15.3.11. Підсумкові результати аналізу вихідної однорідності груп

Таким чином, сформовані групи були однорідними за нозологією, демографічними і антропометричними параметрами, супутньою патологією, об'ємом хірургічного втручання, локалізацією і стороною ураження, загальним станом за шкалою ECOG, схемами хіміотерапії та середнім числом отриманих курсів ХТ, лабораторними та вітальними показниками.

15.4 Оцінка ефективності лікування

15.4.1 Оцінка ефективності за головною змінною

Головною змінною в даному дослідженні була однорічна (365 діб) загальна виживаність пацієнтів від моменту включення в дане дослідження (дата підписання Інформованої згоди).

В аналіз однорічної виживаності було включено 57 пацієнтів, з них: 28 пацієнтів основної групи і 29 пацієнтів контрольної.

Для аналізу часу виживання протягом 365 діб було застосовано методи аналізу виживаності, а саме, побудову кривих виживаності з використанням методу Каплана – Мейєра (рис. 15.4.1.1), оцінку медіани виживаності та виконано порівняння кривих виживаності за допомогою логрангового критерію (табл. 15.4.1.2).

Протягом зазначеного часу (365 діб) не було досягнуто медіани виживаності (часу, коли критична подія настане в 50% пацієнтів) у жодній з груп. Тому були оцінені лише середні значення часу виживання в групах за цей період, які наведено у табл. 15.4.1.1.

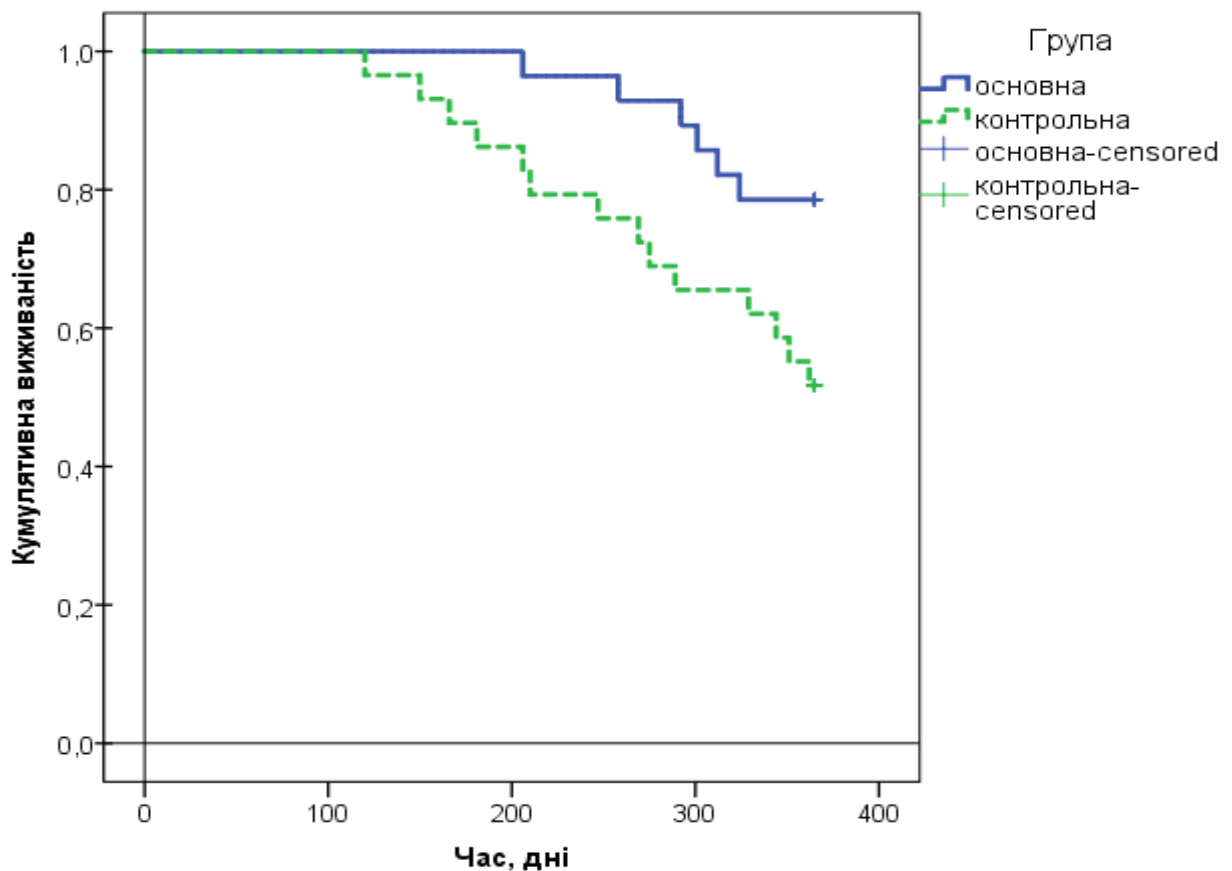


Рис. 15.4.1.1 – Криві загальної виживаності в групах, побудовані з використанням методу Каплана – Мейєра

Таблиця 15.4.1.1 – Оцінки середніх значень часу виживання в групах з урахуванням того, що дані цензуровані праворуч, так як тривалість періоду спостереження становила 365 діб

Група	Середнє арифметичне*			
	Оцінка	Стандартна помилка	95% ДІ	
			НГ	ВГ
основна	347,25	7,30	332,93	361,57
контрольна	309,45	14,57	280,90	338,00
об'єднана	328,02	8,61	311,15	344,89

* Оцінка обмежена найбільшим часом виживання, якщо він є цензурованим.

Таблиця 15.4.1.2 – Результати порівняння кривих виживаності в групах з використанням логрангового критерію

Статистичний критерій	хі-квадрат	df	р-значення
Log Rank (Mantel-Cox)*	4,733	1	0,030

*Критерій перевірки однаковості розподілів часу виживаності для різних рівнів фактору «група».

Висновки.

1. Середнє арифметичне часу однорічної (365-денної) загальної виживаності (оцінка була обмежена найбільшим цензурованим часом виживання) становило 347,5 діб в основній групі і 309,45 діб в контрольній групі, що свідчить на користь перевищуючої ефективності лікування в основній групі.

2. Медіана виживаності (коли досліджувана подія настає в 50 % пацієнтів) не була досягнута в жодній з груп.

3. За результатами порівняння кривих загальної однорічної (365-денної) виживаності в групах за допомогою логрангового критерію, однорічна виживаність в основній групі була статистично значуще вищою в порівнянні з контрольною групою ($p = 0,030$), що дозволяє зробити висновок щодо перевищуючої ефективності терапії з застосуванням препарату Доновіт-ВС в порівнянні з терапією без застосування цього препарату.

15.4.2 Оцінка ефективності за однорічною загальною виживаністю з категоріями «вижив»/«не вижив».

Також була оцінена загальна виживаність за 365 днів з моменту включення у дослідження, з використанням категоріальної змінної з категоріями «вижив»/«не вижив». Результати аналізу за цією змінною в групах та результати порівняння груп з використанням точного критерію Фішера наведено у табл. 15.4.2.1. Графічна інтерпретація наведена на рис. 15.4.2.1.

Таблиця 15.4.2.1 – Результати оцінки загальної однорічної виживаності в групах за категоріальною змінною з категоріями «вижив»/ «не вижив»

Вживаність за 365 діб	Основна група n=28		Контрольна група n=29		р-значення*
	п	%	п	%	
Вижив	22	78,6	15	51,7	0,052
Помер	6	21,4	14	48,3	
Всього	28	100,0	29	100,0	

* Обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

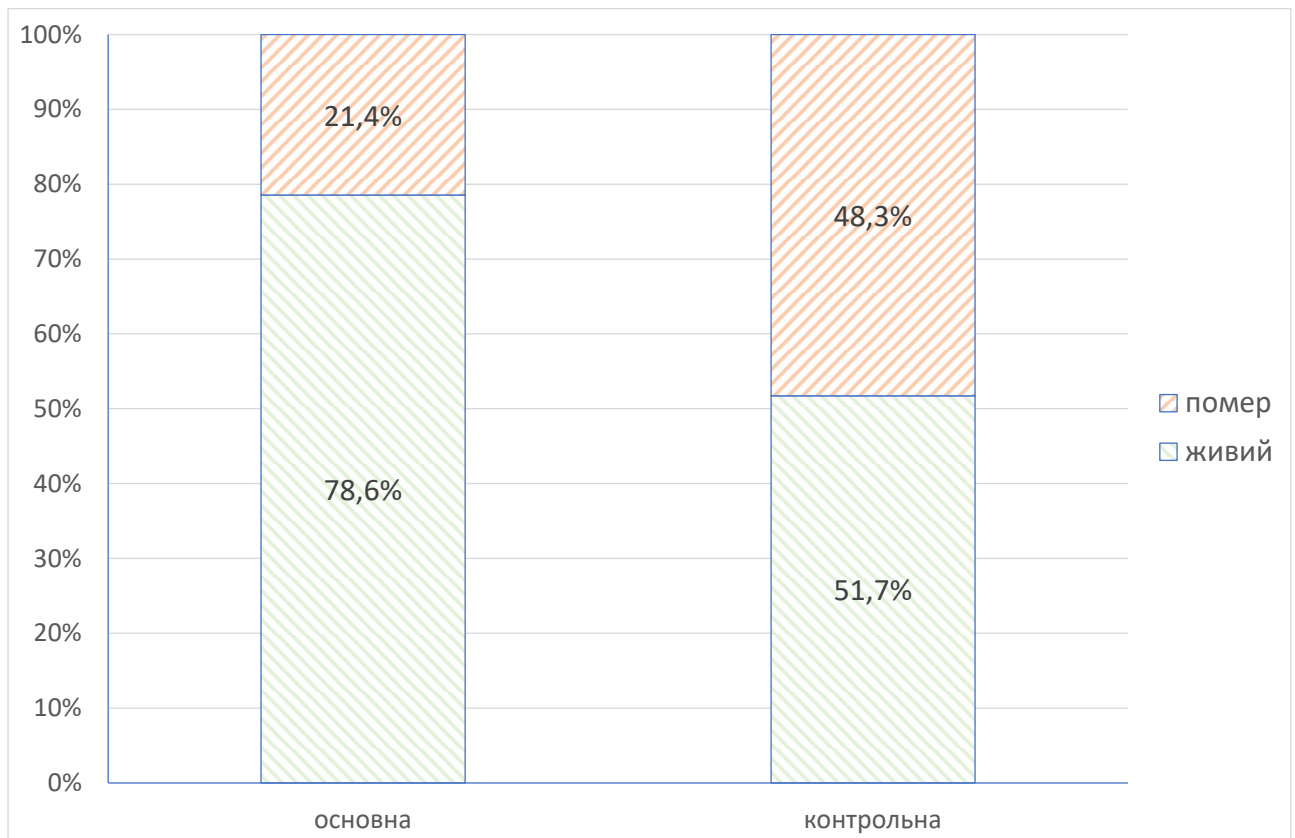


Рис. 15.4.2.1 – Графічна інтерпретація однорічної загальної виживаності в групах

Висновок. Загальна однорічна (365 діб) виживаність пацієнтів в основній групі склала 78,6 %, а в контрольній групі – 51,7 %. Формально, відмінності між групами є статистично незначущими ($p = 0,052$). Однак те, що різниця часток виживших пацієнтів [основна – контрольна] становить 26,9 %, свідчить на користь перевищуючої ефективності терапії з застосуванням препарату Доновіт-ВС в порівнянні з терапією без застосування цього препарату.

15.4.3. Оцінка ефективності за однорічною (12-місячною) безрецидивною виживаністю

Безрецидивна виживаність є важливою вторинною кінцевою точкою ефективності. В її аналіз було включено 57 пацієнтів, з них: 28 пацієнтів основної групи і 29 пацієнтів контрольної.

В якості статистичного інструменту було застосовано методи аналізу виживаності, а саме, побудова кривих виживаності з використанням методу Каплана – Мейера (рис. 15.4.3.1), оцінка медіани виживаності та порівняння кривих виживаності за допомогою логрангового критерію (табл. 15.4.3.2).

Протягом зазначеного часу (12 місяців) не було досягнуто медіани безрецидивної виживаності (часу, коли критична подія настане у 50% пацієнтів) в основній групі. Тому були оцінені лише середні значення безрецидивної виживаності в обох групах за цей період, які наведено у табл. 15.4.1.1, а медіана виживаності була оцінена лише для контрольної групи.

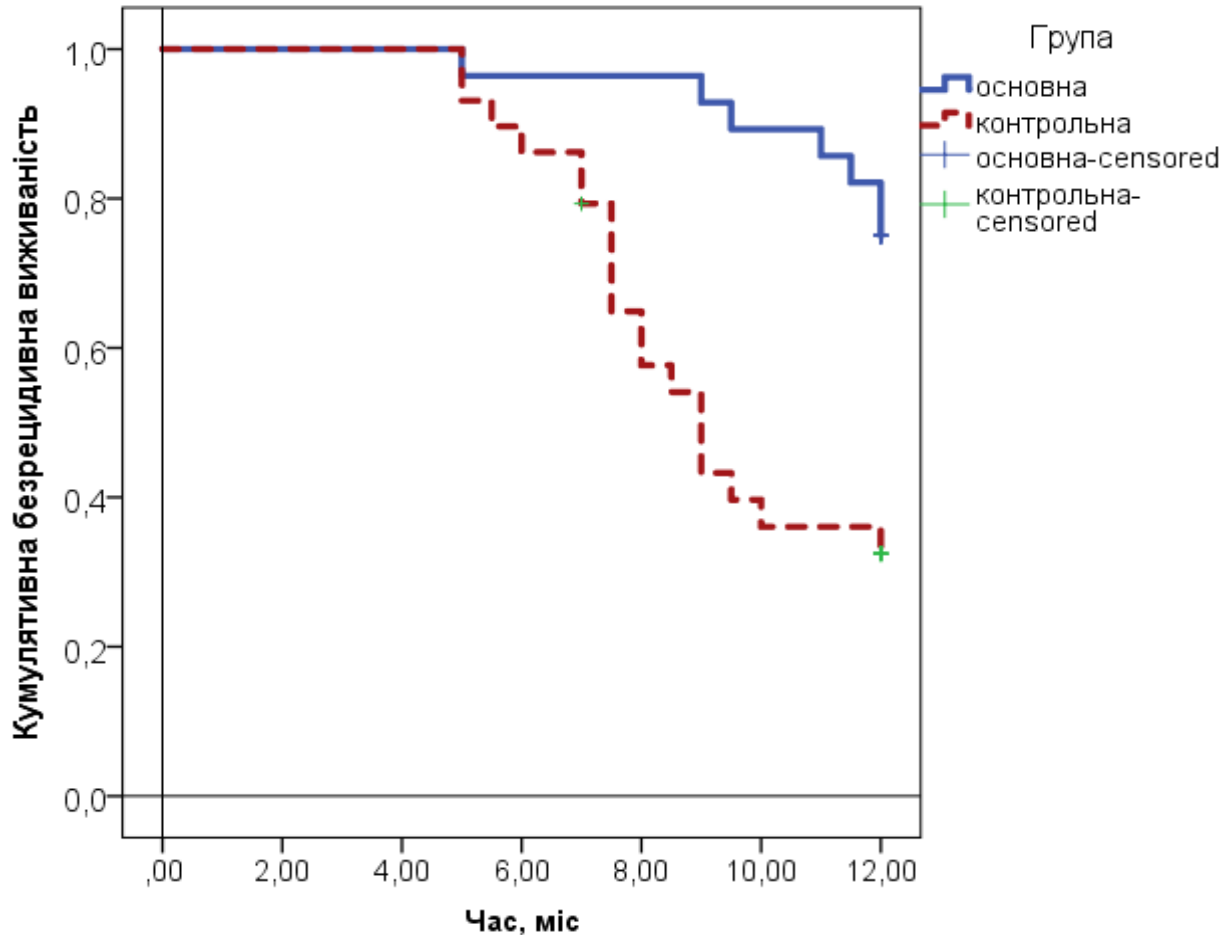


Рис. 15.4.3.1 – Криві безрецидивної виживаності в групах, побудовані з використанням методу Каплана – Мейєра

Таблиця 15.4.3.1 – Оцінки середніх значень часу безрецидивної виживаності в групах з урахуванням того, що дані цензуровані праворуч, так як тривалість періоду спостереження становила 12 місяців

Група	Середнє арифметичне*				Медіана виживаності			
	Оцінка	Стд. помилка	95% ДІ		Оцінка	Стд. помилка	95% ДІ	
			НГ	ВГ			НГ	ВГ
основна	11,5	0,3	10,9	12,1	-	-	-	-
контрольна	9,2	0,5	8,3	10,1	9,0	0,6	7,7	10,3
об'єднана	10,3	0,3	9,7	11,0	-	-	-	-

* Оцінка обмежена найбільшим часом виживання, якщо він є цензурованим.

Таблиця 15.4.3.2 – Результати порівняння кривих однорічної безрецидивної виживаності в групах з використанням логрангового критерію

Статистичний критерій	хі-квадрат	df	p-значення
Log Rank (Mantel-Cox)	12,974	1	<0,001

Висновки.

1. Середнє арифметичне часу однорічної безрецидивної виживаності пацієнтів (оцінка була обмежена найбільшим цензурованим часом безрецидивної виживаності пацієнтів, при умові 12-місячного спостереження) становило 11,5 міс в основній групі і 9,2 міс в контрольній групі, що свідчить на користь перевищуючої ефективності лікування в основній групі.

2. Медіана однорічної безрецидивної виживаності в основній групі була відсутня, так як рецидив протягом дослідження розвився менше ніж у 50% пацієнтів основної групи, а в контрольній групі медіана безрецидивної виживаності становила 9 місяців.

3. За результатами порівняння кривих однорічної безрецидивної виживаності в групах за допомогою логрангового критерію, однорічна безрецидивна виживаність в основній групі була статистично значуще вищою в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$), що дозволяє зробити висновок щодо перевищуючої ефективності терапії з застосуванням препарату Доновіт-ВС в порівнянні з терапією без застосування цього препарату.

Результати порівняльного аналізу однорічної безрецидивної виживаності з використанням категоріальної змінної з категоріями «Немає рецидиву»/«Є рецидив» наведено у табл. 15.4.3.3, а графічну інтерпретацію – на рис. 15.4.3.1.

Таблиця 15.4.3.3 – Результати аналізу 12-ти місячної безрецидивної виживаності

Рецидив протягом 12 місяців спостереження	Основна група n=28		Контрольна група n=29		p-значення*
	n	%	n	%	
Немає рецидиву	21	75,0	10	34,5	0,003
Є рецидив	7	25,0	19	65,5	
Всього	28	100,0	29	100,0	

* Обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

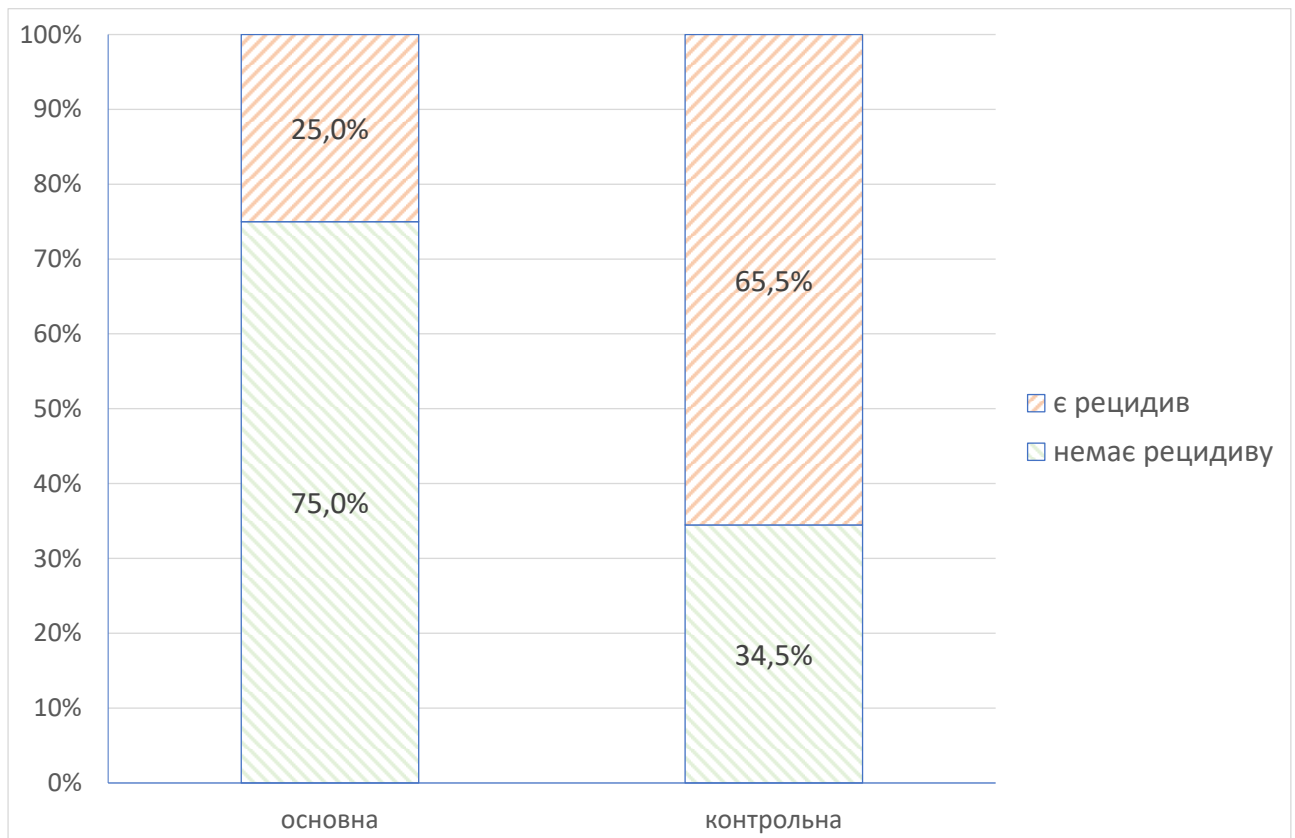


Рис. 15.4.3.1 – Графічна інтерпретація 12-місячної безрецидивної виживаності

Висновок. Безрецидивна однорічна виживаність пацієнтів в основній групі склала 75,0 %, а в контрольній групі - 34,5 %. Різниця часток [основна - контрольна] становила 40,5 %. Відмінності між групами статистично значущі ($p = 0,003$), що дозволяє зробити висновок щодо перевищуючої ефективності терапії з застосуванням препарату Доновіт-ВС в порівнянні з терапією без застосування цього препарату.

15.4.4 Оцінка ефективності за ступенем токсичності хіміотерапії

Однією з другорядних змінних в даному дослідженні була ступінь прояву токсичності хіміотерапії в процесі лікування. Передбачалося, що застосування препарату, що досліджувався Доновіт-ВС, на тлі хіміотерапії, знизить частоту і вираженість токсичних реакцій, викликаних застосуванням хіміотерапевтичних препаратів.

15.4.4.1 Аналіз даних АД, ЧСС і температури тіла в динаміці

Показники гемодинаміки, в процесі лікування, перебували в межах нормальних значень або незначно відхилялися від норми у пацієнтів обох груп. Температура тіла також не перевищувала 37,0°C у більшості пацієнтів обох

груп протягом усього дослідження, за винятком підвищення температури тіла у двох пацієнтів основної групи (РН =013 та РН = 032). Однак це підвищення температури було субфебрильним і оцінено дослідником, як клінічно незначуще.

Результати описового аналізу динаміки даних параметрів в процесі дослідження, наведено у табл. 15.4.4.1.1 для основної групи і у табл. 15.4.4.1.2 для контрольної.

Таблиця 15.4.4.1.1 – Результати аналізу динаміки гемодинамічних показників і температури тіла в основній групі

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

Таблиця 15.4.4.1.1 – Результати аналізу динаміки гемодинамічних показників і температури тіла в контрольній групі

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

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

Висновок. Як видно з проведеного аналізу, показники гемодинаміки в більшості випадків не змінювалися в процесі спостереження в обох досліджуваних групах пацієнтів. Були відзначені незначні коливання артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і температури тіла на різних етапах спостереження, однак вони не були клінічно значущими. Це свідчить про відсутність негативного впливу проведеної терапії на показники гемодинаміки і температуру тіла.

15.4.4.2 Аналіз динаміки показників загального аналізу крові

Загальний аналіз крові проводився під час скринінгу (В1), і потім на візитах: В3, В4, В5 та В6.

Результати аналізу динаміки показників загального аналізу крові наведені в табл. 15.4.4.2.1 для пацієнтів основної групи і в табл.15.4.4.2.2 для пацієнтів контрольної.

Таблиця 15.4.4.2.1 - Динаміка показників загального аналізу крові в процесі дослідження у пацієнтів основної групи

Показник	Візит	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
Лейкоцити, ×10 ⁹ кл/л	Візит 1 (скринінг)	28	6,31	6,6	2,48	2,4	14
	Візит 3 (день 90)	28	4,93	4,65	2,34	2,5	13,27
	Візит 4 (день 180)	26	5,15	4,1	3,55	2	18,6
	Візит 5 (день 270)	24	5,17	4,6	2,46	2,5	11,6

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

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

Таблиця 15.4.4.2.2 – Динаміка показників загального аналізу крові в процесі дослідження у пацієнтів контрольної групи

Показник	Візит	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
Лейкоцити, ×10 ⁹ кл/л	Візит 1 (скринінг)	29	6,68	6,4	2,43	2,7	12,2
	Візит 3 (день 90)	29	4,96	4,2	2,35	2,2	12,6
	Візит 4 (день 180)	21	5,18	4,3	2,50	1,6	10,8
	Візит 5 (день 270)	12	5,32	5,2	2,42	2,2	10,3
	Візит 6 (день 360)	9	4,00	3,9	1,21	2,3	6,2
Еритроцити, ×10 ¹² кл/л	Візит 1 (скринінг)	29	4,57	4,54	0,51	3,77	5,85
	Візит 3 (день 90)	29	4,46	4,43	0,56	3,48	5,87
	Візит 4 (день 180)	21	4,39	4,48	0,76	2,66	5,65
	Візит 5 (день 270)	12	4,36	4,34	0,69	3,37	5,65
	Візит 6 (день 360)	9	4,18	4,3	0,86	2,67	5,38
Гематокрит, %	Візит 1 (скринінг)	29	40,97	41,2	4,15	33,2	50
	Візит 3 (день 90)	29	40,12	39,7	4,54	33,2	51,7
	Візит 4 (день 180)	21	40,26	40,6	6,65	25,5	51,6
	Візит 5 (день 270)	12	40,28	40,85	4,69	31,8	50,5
	Візит 6 (день 360)	9	38,90	40,9	6,43	26,7	47,6
Гемоглобін, г/л	Візит 1 (скринінг)	29	135,86	137	15,98	100	169
	Візит 3 (день 90)	29	136,28	134	16,06	109	171
	Візит 4 (день 180)	21	135,86	139	20,56	95	173
	Візит 5 (день 270)	12	135,25	138	18,48	103	169
	Візит 6 (день 360)	9	129,22	136	18,44	95	153
Тромбоцити, x 10 ⁹ /л	Візит 1 (скринінг)	29	186,48	177	56,48	112	333
	Візит 3 (день 90)	29	174,59	170	58,08	35	325
	Візит 4 (день 180)	21	163,86	164	50,59	47	248
	Візит 5 (день 270)	12	136,42	139,5	46,46	70	225

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

Враховуючи важливість рівнів лейкоцитів, еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів та інших показників загального аналізу крові, у зв'язку з впливом ХТ, на рис. 15.4.4.2.1 –15.4.4.2.4 наведено графічну інтерпретацію динаміки середніх значень деяких показників. Однак потрібно зазначити, що у зв'язку з вибуванням пацієнтів протягом дослідження, наведені графіки є дещо зміщеними через неповні дані на останніх візитах.

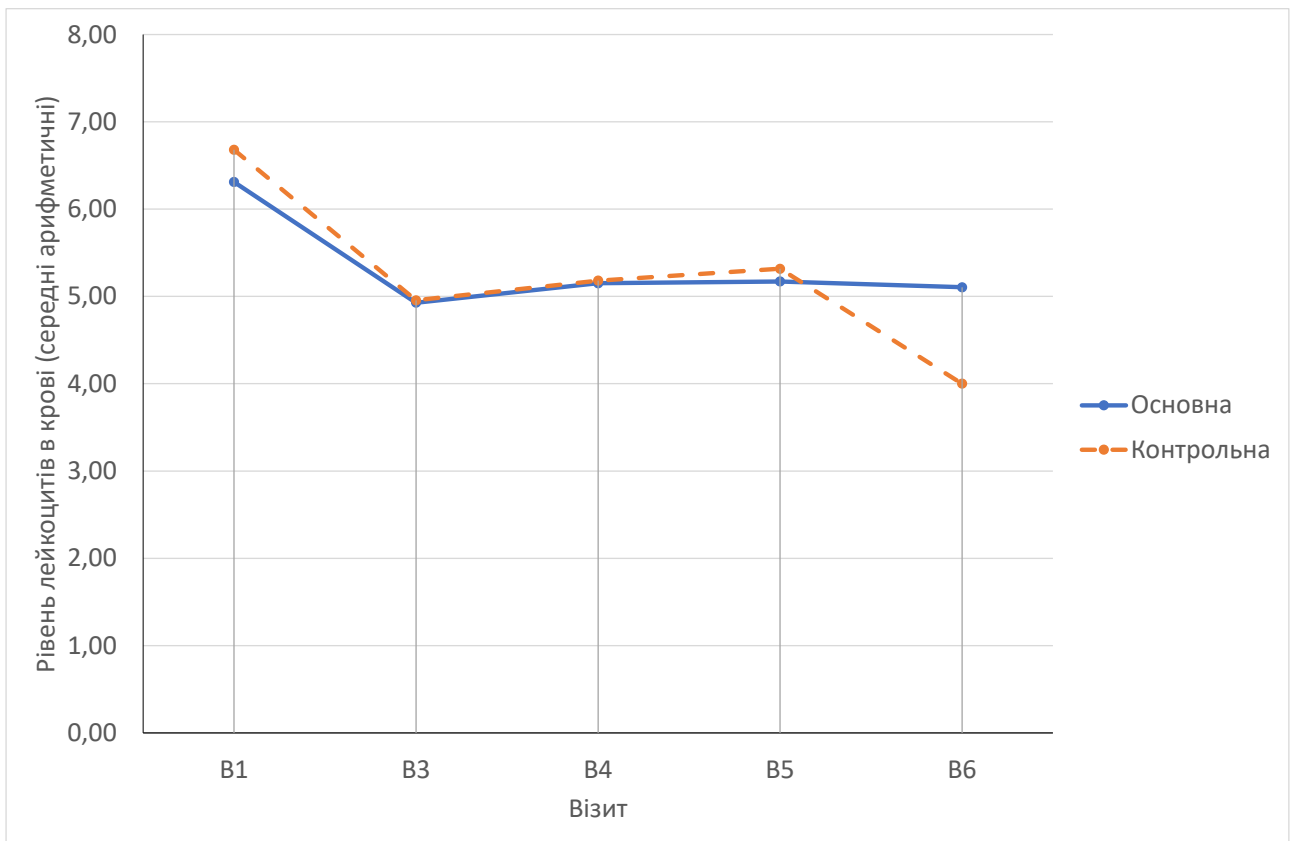


Рис. 15.4.4.2.1 – Динаміка рівня лейкоцитів в групах

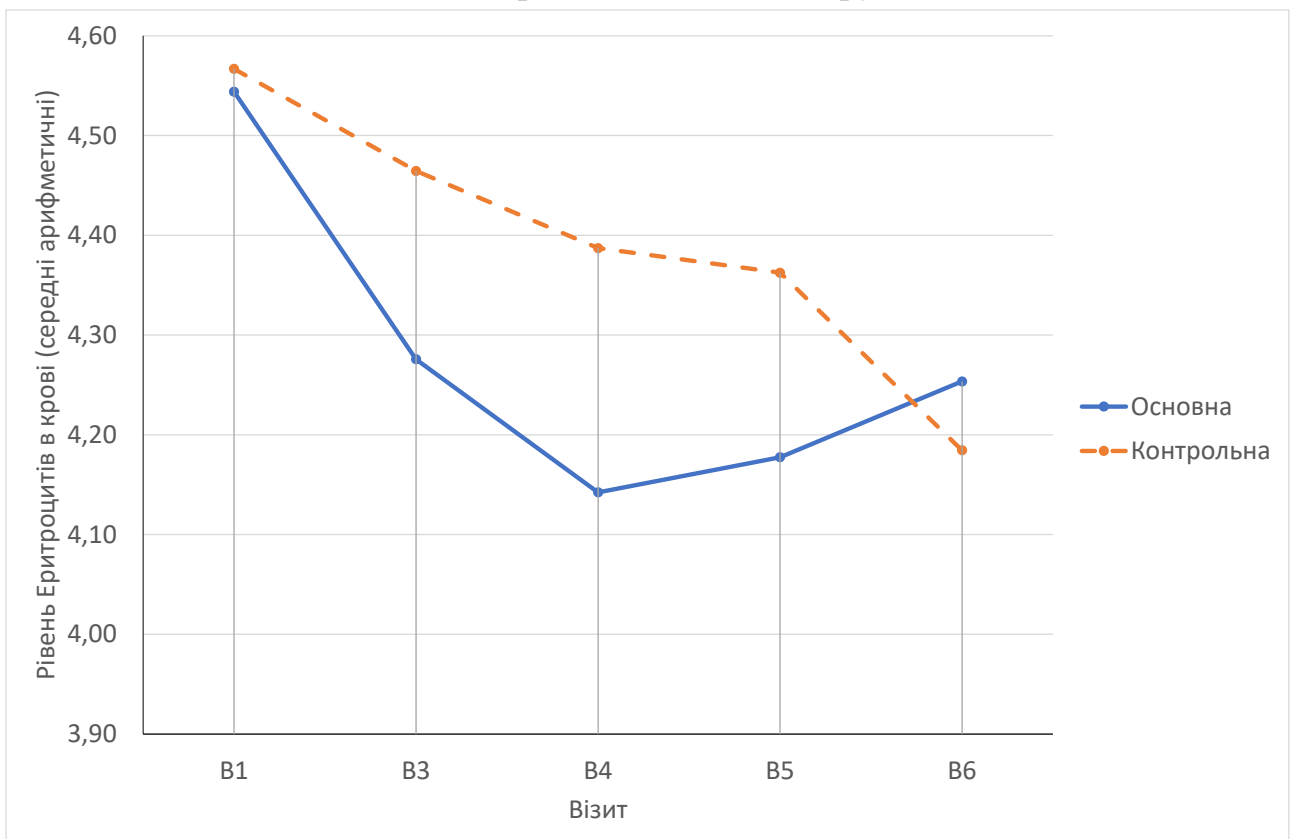


Рис. 15.4.4.2.2 – Динаміка рівня еритроцитів у групах

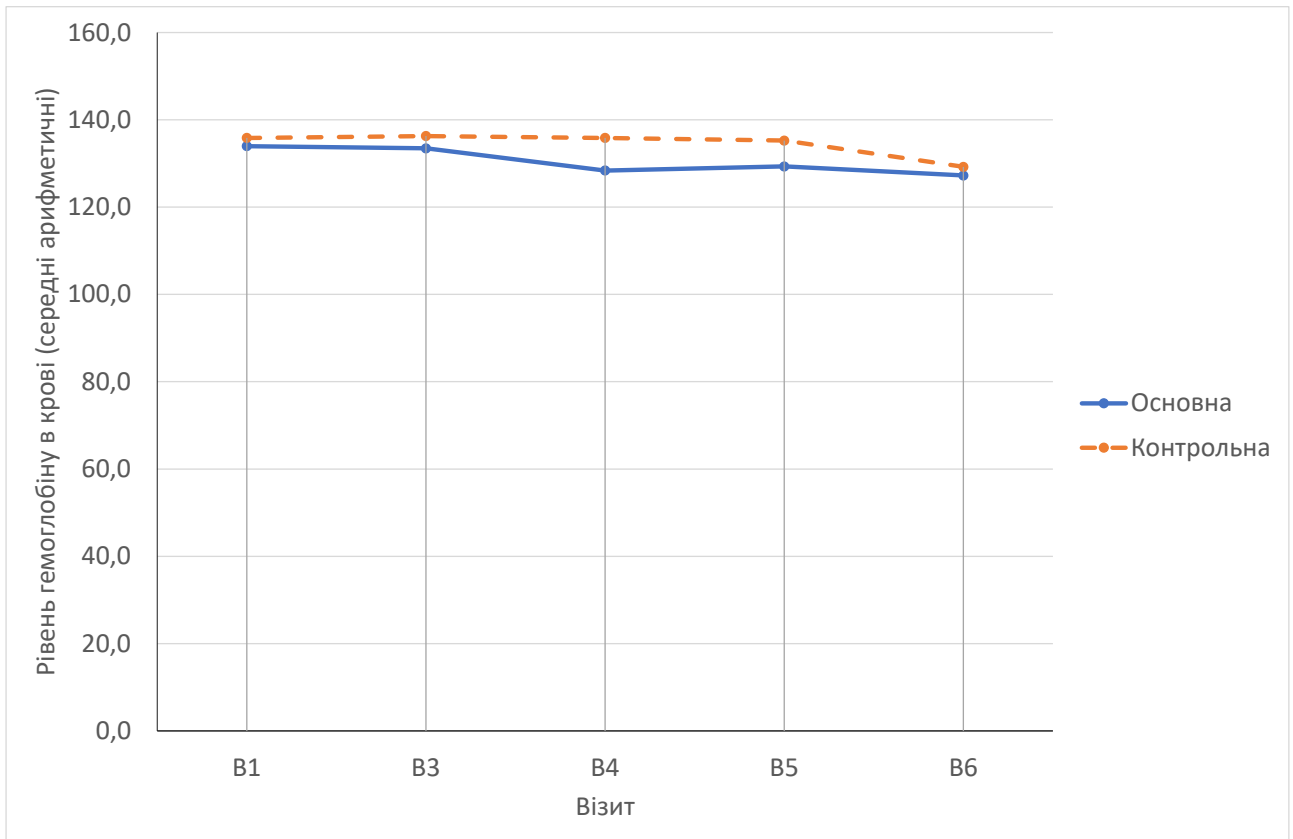


Рис. 15.4.4.2.3 – Динаміка рівня гемоглобіну в групах

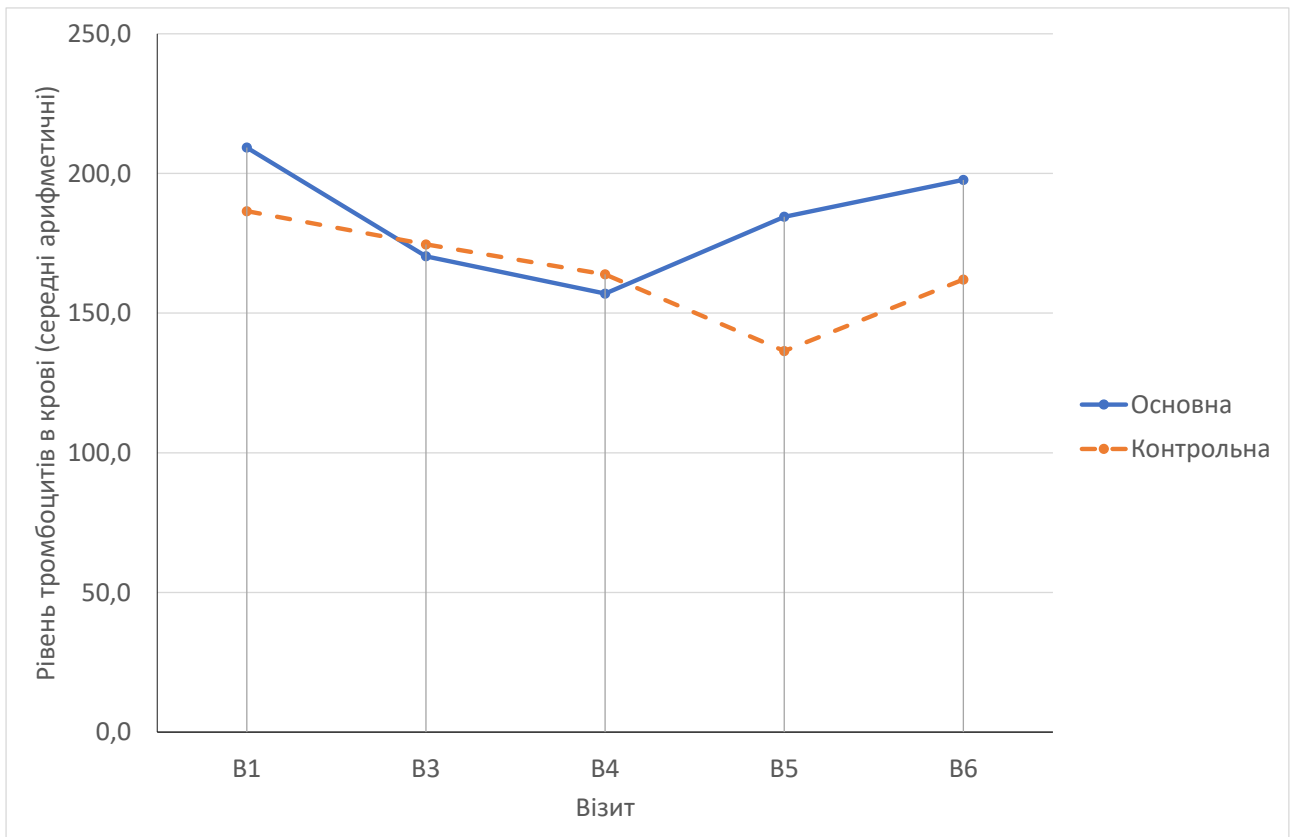


Рис. 15.4.4.2.4 – Динаміка рівня тромбоцитів в групах

Як видно з рисунків, у пацієнтів обох груп відзначалося деяке зниження рівня лейкоцитів, еритроцитів, та тромбоцитів. Дані зміни відповідали профілю токсичності хіміотерапевтичних препаратів, що застосовувались і свідчили про негативну дію хіміопрепаратів на кровотворну систему.

Для оцінки відмінностей між групами на візитах В3, В4, В5 та В6 було проведено порівняння груп за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA). Це пов'язано з тим, що вихідна однорідність груп могла бути порушена через вибування пацієнтів в процесі дослідження і, шляхом введення в модель коваріаційного аналізу вихідних значень в якості коваріата, відбувалася інформаційна корекція вихідної неоднорідності.

Модель коваріаційного аналізу була наступною: залежна змінна – значення показника, що аналізується, на відповідному візиті (В3 – В6); фактор «група» - фіксований {рівні: «основна» і «контрольна»}; коваріата – значення відповідного показника на момент включення в дослідження з наступним застосуванням контрастного аналізу для порівняння груп (прості контрасти; рівень «контрольна» = референтний). Результати аналізу наведено у Додатку Г, табл. Г.4. Результати перевірки нормальності розподілу залишків ANCOVA наведено у Додатку Г, табл. Г.5. Для тих залежних змінних, залишки яких були розподілені не нормально, було проведено ANCOVA на рангах (Додаток Г, табл. Г.6). Результати контрастного аналізу деяких показників загального аналізу крові наведено в табл. 15.4.4.2.3.

Таблиця 15.4.4.2.3 – Результати порівняння груп за показниками загального аналізу крові на візитах В3, В4, В5 та В6 з використанням простих контрастів

Параметр	Контрасти	Оцінка контрасту	Значення за гіпотезою	Різниця (оцінене - гіпотеза)	Стд. помилка	р-значення
Ранги «Лейкоцити для В3»	«основна» відносно «контрольна»	0,471	0	0,471	4,121	0,910
Ранги «Лейкоцити для В4»	«основна» відносно «контрольна»	-1,915	0	-1,915	4,039	0,638
Ранги «Лейкоцити для В5»	«основна» відносно «контрольна»	-1,211	0	-1,211	3,838	0,754
Ранги «Лейкоцити» для В6	«основна» відносно «контрольна»	1,179	0	1,179	0,856	0,180

Параметр	Контрасти	Оцінка контрасту	Значення за гіпотезою	Різниця (оцінене - гіпотеза)	Стд. помилка	р-значення
Ранги «Гемоглобін» для В3	«основна» відносно «контрольна»	-2,065	0	-2,065	3,613	0,570
Ранги «Гемоглобін» для В4	«основна» відносно «контрольна»	-4,425	0	-4,425	4,544	0,335
Ранги «Гемоглобін» для В5	«основна» відносно «контрольна»	-1,832	0	-1,832	5,966	0,761
Ранги «Гемоглобін» для В6	«основна» відносно «контрольна»	-0,968	0	-0,968	7,560	0,899
Ранги «Тромбоцити» для В3	«основна» відносно «контрольна»	-9,676	0	-9,676	16,464	0,559
Ранги «Тромбоцити» для В4	«основна» відносно «контрольна»	-13,229	0	-13,229	15,733	0,405
Ранги «Тромбоцити» для В5	«основна» відносно «контрольна»	32,415	0	32,415	17,266	0,069
Ранги «Тромбоцити» для В6	«основна» відносно «контрольна»	18,709	0	18,709	27,622	0,504
Ранги «Еритроцити» для В3	«основна» відносно «контрольна»	-0,175	0	-0,175	0,128	0,176
Ранги «Еритроцити» для В4	«основна» відносно «контрольна»	-6,835	0	-6,835	3,492	0,057
Ранги «Еритроцити» для В5	«основна» відносно «контрольна»	-0,157	0	-0,157	0,230	0,499
Ранги «Еритроцити» для В6	«основна» відносно «контрольна»	0,000	0	0,000	0,272	0,999

Параметр	Контрасти	Оцінка контрасту	Значення за гіпотезою	Різниця (оцінене - гіпотеза)	Стд. помилка	р-значення
Ранги «Нейтрофіли» для В3	«основна» відносно «контрольна»	5,319*	0	5,319	2,359	0,028
Ранги «Нейтрофіли» для В4»	«основна» відносно «контрольна»	-2,161	0	-2,161	3,790	0,571
Ранги «Нейтрофіли» для В5	«основна» відносно «контрольна»	4,711	0	4,711	4,839	0,337
Ранги «Нейтрофіли» для В6	«основна» відносно «контрольна»	7,614	0	7,614	5,379	0,169
Ранги «Лімфоцити» для В3	«основна» відносно «контрольна»	-4,064	0	-4,064	2,030	0,050
Ранги «Лімфоцити» для В4	«основна» відносно «контрольна»	2,488	0	2,488	2,693	0,360
Ранги «Лімфоцити» для В5	«основна» відносно «контрольна»	-5,176	0	-5,176	3,716	0,173
Ранги «Лімфоцити» для В6	«основна» відносно «контрольна»	-7,031	0	-7,031	4,247	0,110
Ранги «ШОЕ для В3»	«основна» відносно «контрольна»	3,853	0	3,853	2,056	0,066
Ранги «ШОЕ для В4»	«основна» відносно «контрольна»	6,451	0	6,451	3,734	0,091
Ранги «ШОЕ для В5»	«основна» відносно «контрольна»	3,992	0	3,992	3,686	0,287
Ранги «ШОЕ для В6»	«основна» відносно «контрольна»	-2,867	0	-2,867	3,433	0,411

* Цей контраст є статистично істотним при рівні значущості 0,05.

Згідно з протоколом дослідження було виконано порівняння груп на візитах за відповідністю лабораторних показників загального аналізу крові нормальним значенням. Результати наведено у табл. 15.4.4.2.4.

Таблиця 15.4.4.2.4 – Порівняння груп за відповідністю нормальним значенням лабораторних показників загального аналізу крові на кожному візиті

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення
			n	%	n	%	
Лейкоцити	В1	Норма	20	71,4	23	79,3	0,550
		Клін. незначуще відх. від норми	8	28,6	6	20,7	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Лейкоцити	В3	Норма	15	53,6	19	65,5	0,701
		Клін. незначуще відх. від норми	12	42,9	9	31,0	
		Клін. значуще відх. від норми	1	3,6	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Лейкоцити	В4	Норма	15	57,7	13	61,9	0,644
		Клін. незначуще відх. від норми	10	38,5	6	28,6	
		Клін. значуще відх. від норми	1	3,8	2	9,5	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Лейкоцити	В5	Норма	14	58,3	8	66,7	0,096
		Клін. незначуще відх. від норми	10	41,7	2	16,7	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	2	16,7	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Лейкоцити	В6	Норма	12	60,0	5	55,6	0,369
		Клін. незначуще відх. від норми	7	35,0	2	22,2	
		Клін. значуще відх. від норми	1	5,0	2	22,2	
		Всього	20	100,0	9	100,0	
Еритроцити	В1	Норма	22	78,6	20	69,0	0,550
		Клін. незначуще відх. від норми	6	21,4	9	31,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Еритроцити	В3	Норма	19	67,9	20	69,0	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	9	32,1	9	31,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Еритроцити	В4	Норма	18	69,2	13	61,9	0,758
		Клін. незначуще відх. від норми	8	30,8	8	38,1	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	26	100,0	21	100,0	

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення
			п	%	п	%	
Еритроцити	В5	Норма	13	54,2	8	66,7	0,721
		Клін. незначуще відх. від норми	11	45,8	4	33,3	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Еритроцити	В6	Норма	13	65,0	5	55,6	0,694
		Клін. незначуще відх. від норми	7	35,0	4	44,4	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	20	100	9	100	
Гематокрит	В1	Норма	27	96,4	29	100,0	0,491
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,6	0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Гематокрит	В3	Норма	25	89,3	27	93,1	0,670
		Клін. незначуще відх. від норми	3	10,7	2	6,9	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Гематокрит	В4	Норма	23	88,5	17	81,0	0,684
		Клін. незначуще відх. від норми	3	11,5	4	19,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	26	100	21	100	
Гематокрит	В5	Норма	20	83,3	9	75,0	0,664
		Клін. незначуще відх. від норми	4	16,7	3	25,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	24	100	12	100	
Гематокрит	В6	Норма	15	75,0	7	77,8	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	5	25,0	2	22,2	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	20	100	9	100	
Гемоглобін	В1	Норма	23	82,1	22	75,9	0,747
		Клін. незначуще відх. від норми	5	17,9	7	24,1	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Гемоглобін	В3	Норма	21	75,0	17	58,6	0,263
		Клін. незначуще відх. від норми	7	25,0	12	41,4	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Гемоглобін	В4	Норма	17	65,4	14	66,7	0,378
		Клін. незначуще відх. від норми	8	30,8	4	19,0	

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення
			n	%	n	%	
		Клін. значуще відх. від норми	1	3,8	3	14,3	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Гемоглобін	B5	Норма	11	45,8	7	58,3	0,659
		Клін. незначуще відх. від норми	10	41,7	5	41,7	
		Клін. значуще відх. від норми	3	12,5	0	0,0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Гемоглобін	B6	Норма	11	55,0	6	66,7	0,844
		Клін. незначуще відх. від норми	7	35,0	2	22,2	
		Клін. значуще відх. від норми	2	10,0	1	11,1	
		Всього	20	100,0	9	100,0	
Тромбоцити	B1	Норма	18	64,3	12	41,4	0,113
		Клін. незначуще відх. від норми	10	35,7	17	58,6	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Тромбоцити	B3	Норма	12	42,9	14	48,3	0,839
		Клін. незначуще відх. від норми	14	50,0	14	48,3	
		Клін. значуще відх. від норми	2	7,1	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Тромбоцити	B4	Норма	9	34,6	9	42,9	0,586
		Клін. незначуще відх. від норми	13	50,0	11	52,4	
		Клін. значуще відх. від норми	4	15,4	1	4,8	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Тромбоцити	B5	Норма	11	45,8	2	16,7	0,066
		Клін. незначуще відх. від норми	12	50,0	7	58,3	
		Клін. значуще відх. від норми	1	4,2	3	25,0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Тромбоцити	B6	Норма	10	50,0	3	33,3	0,378
		Клін. незначуще відх. від норми	8	40,0	6	66,7	
		Клін. значуще відх. від норми	2	10,0	0	0,0	
		Всього	20	100,0	9	100,0	
Нейтрофіли	B1	Норма	17	60,7	16	55,2	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	11	39,3	12	41,4	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Нейтрофіли	B3	Норма	18	64,3	18	62,1	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	9	32,1	10	34,5	
		Клін. значуще відх. від норми	1	3,6	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення
			n	%	n	%	
Нейтрофіли	B4	Норма	21	80,8	14	66,7	0,300
		Клін. незначуще відх. від норми	4	15,4	7	33,3	
		Клін. значуще відх. від норми	1	3,8	0	0,0	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Нейтрофіли	B5	Норма	9	37,5	5	41,7	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	15	62,5	7	58,3	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	24	100	12	100	
Нейтрофіли	B6	Норма	13	65,0	4	44,4	0,592
		Клін. незначуще відх. від норми	6	30,0	5	55,6	
		Клін. значуще відх. від норми	1	5,0	0	0,0	
		Всього	20	100,0	9	100,0	
Лімфоцити	B1	Норма	12	42,9	18	62,1	0,298
		Клін. незначуще відх. від норми	15	53,6	10	34,5	
		Клін. значуще відх. від норми	1	3,6	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Лімфоцити	B3	Норма	19	67,9	18	62,1	0,576
		Клін. незначуще відх. від норми	8	28,6	11	37,9	
		Клін. значуще відх. від норми	1	3,6	0	0,0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Лімфоцити	B4	Норма	18	69,2	15	71,4	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	6	23,1	5	23,8	
		Клін. значуще відх. від норми	2	7,7	1	4,8	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Лімфоцити	B5	Норма	12	50,0	7	58,3	0,870
		Клін. незначуще відх. від норми	10	41,7	5	41,7	
		Клін. значуще відх. від норми	2	8,3	0	0,0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Лімфоцити	B6	Норма	11	55,0	7	77,8	0,598
		Клін. незначуще відх. від норми	8	40,0	2	22,2	
		Клін. значуще відх. від норми	1	5,0	0	0,0	
		Всього	20	100,0	9	100,0	
Моноцити	B1	Норма	25	89,3	27	93,1	0,670
		Клін. незначуще відх. від норми	3	10,7	2	6,9	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Моноцити	B3	Норма	28	100,0	26	89,7	0,237
		Клін. незначуще відх. від норми	0	0,0	3	10,3	

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення
			n	%	n	%	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Моноцити	B4	Норма	24	92,3	20	95,2	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	2	7,7	1	4,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	26	100	21	100	
Моноцити	B5	Норма	22	91,7	11	91,7	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	2	8,3	1	8,3	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	24	100	12	100	
Моноцити	B6	Норма	19	95,0	8	88,9	0,532
		Клін. незначуще відх. від норми	1	5,0	1	11,1	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	20	100	9	100	
Еозинофіли	B1	Норма	27	96,4	27	93,1	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,6	1	3,4	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Еозинофіли	B3	Норма	26	92,9	28	96,6	0,362
		Клін. незначуще відх. від норми	2	7,1	0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Еозинофіли	B4	Норма	25	96,2	20	95,2	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,8	1	4,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	26	100	21	100	
Еозинофіли	B5	Норма	24	100	12	100	Н/Д
		Клін. незначуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	24	100	12	100	
Еозинофіли	B6	Норма	20	100	9	100	Н/Д
		Клін. незначуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	20	100	9	100	
Базофіли	B1	Норма	27	96,4	29	100,0	0,491
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,6	0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення
			n	%	n	%	
Базофіли	B3	Норма	27	96,4	28	96,6	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,6	1	3,4	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Базофіли	B4	Норма	26	100,0	20	95,2	0,447
		Клін. незначуще відх. від норми	0	0,0	1	4,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	26	100	21	100	
Базофіли	B5	Норма	24	100	12	100	Н/Д
		Клін. незначуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	24	100	12	100	
Базофіли	B6	Норма	20	100	9	100	Н/Д
		Клін. незначуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	20	100	9	100	
ШОЕ	B1	Норма	14	50,0	17	58,6	0,339
		Клін. незначуще відх. від норми	12	42,9	8	27,6	
		Клін. значуще відх. від норми	2	7,1	4	13,8	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
ШОЕ	B3	Норма	19	67,9	24	82,8	0,257
		Клін. незначуще відх. від норми	7	25,0	5	17,2	
		Клін. значуще відх. від норми	2	7,1	0	0,0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
ШОЕ	B4	Норма	18	69,2	15	75,0	0,402
		Клін. незначуще відх. від норми	6	23,1	2	10,0	
		Клін. значуще відх. від норми	2	7,7	3	15,0	
		Всього	26	100,0	20	100,0	
ШОЕ	B5	Норма	15	62,5	9	75,0	0,482
		Клін. незначуще відх. від норми	5	20,8	3	25,0	
		Клін. значуще відх. від норми	4	16,7	0	0,0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
ШОЕ	B6	Норма	14	70,0	4	44,4	0,360
		Клін. незначуще відх. від норми	4	20,0	4	44,4	
		Клін. значуще відх. від норми	2	10,0	1	11,1	
		Всього	20	100,0	9	100,0	

Додатково було проаналізовано наявність лейкоцитопенії та тромбоцитопенії. Лейкоцитопенія визначалася як кількість лейкоцитів в крові $< 4,0 \times 10^9$ кл/л. Тромбоцитопенія визначалася, якщо кількість тромбоцитів в крові становила $< 100 \times 10^9$ кл/л. Результати порівняльного аналізу наявності лейкоцитопенії і тромбоцитопенії наведено у табл. 15.4.4.2.5.

Таблиця 15.4.4.2.5 – Порівняльний аналіз наявності лейкоцитопенії і тромбоцитопенії в групах по візитах

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення
			n	%	n	%	
Лейкоцитопенія	В1	Лейкоцитопенія	7	25,0	2	6,9	0,079
		Немає лейкоцитопенії	21	75,0	27	93,1	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Лейкоцитопенія	В3	Лейкоцитопенія	13	46,4	12	41,4	0,792
		Немає лейкоцитопенії	15	53,6	17	58,6	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Лейкоцитопенія	В4	Лейкоцитопенія	12	46,2	7	33,3	0,551
		Немає лейкоцитопенії	14	53,8	14	66,7	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Лейкоцитопенія	В5	Лейкоцитопенія	8	33,3	4	33,3	1,000
		Немає лейкоцитопенії	16	66,7	8	66,7	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Лейкоцитопенія	В6	Лейкоцитопенія	7	35,0	5	55,6	0,422
		Немає лейкоцитопенії	13	65,0	4	44,4	
		Всього	20	100,0	9	100,0	
Тромбоцитопенія	В1	Тромбоцитопенія	0	0	0	0	Н/Д
		Немає тромбоцитопенії	28	100	29	100	
		Всього	28	100	29	100	
Тромбоцитопенія	В3	Тромбоцитопенія	3	10,7	1	3,4	0,352
		Немає тромбоцитопенії	25	89,3	28	96,6	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Тромбоцитопенія	В4	Тромбоцитопенія	4	15,4	1	4,8	0,362
		Немає тромбоцитопенії	22	84,6	20	95,2	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Тромбоцитопенія	В5	Тромбоцитопенія	1	4,2	3	25,0	0,098
		Немає тромбоцитопенії	23	95,8	9	75,0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Тромбоци-	В6	Тромбоцитопенія	2	10,0	0	0,0	1,000

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення
			n	%	n	%	
топенія		Немає тромбоцитопенії	18	90,0	9	100,0	
		Всього	20	100,0	9	100,0	

Як видно з результатів аналізу, наведених у табл. 15.4.4.2.5, статистично значущих відмінностей між групами за наявністю лейкоцитопенії не було. Графічна інтерпретація порівняльного аналізу наявності лейкоцитопенії в групах наведена на рис. 15.4.4.2.8.

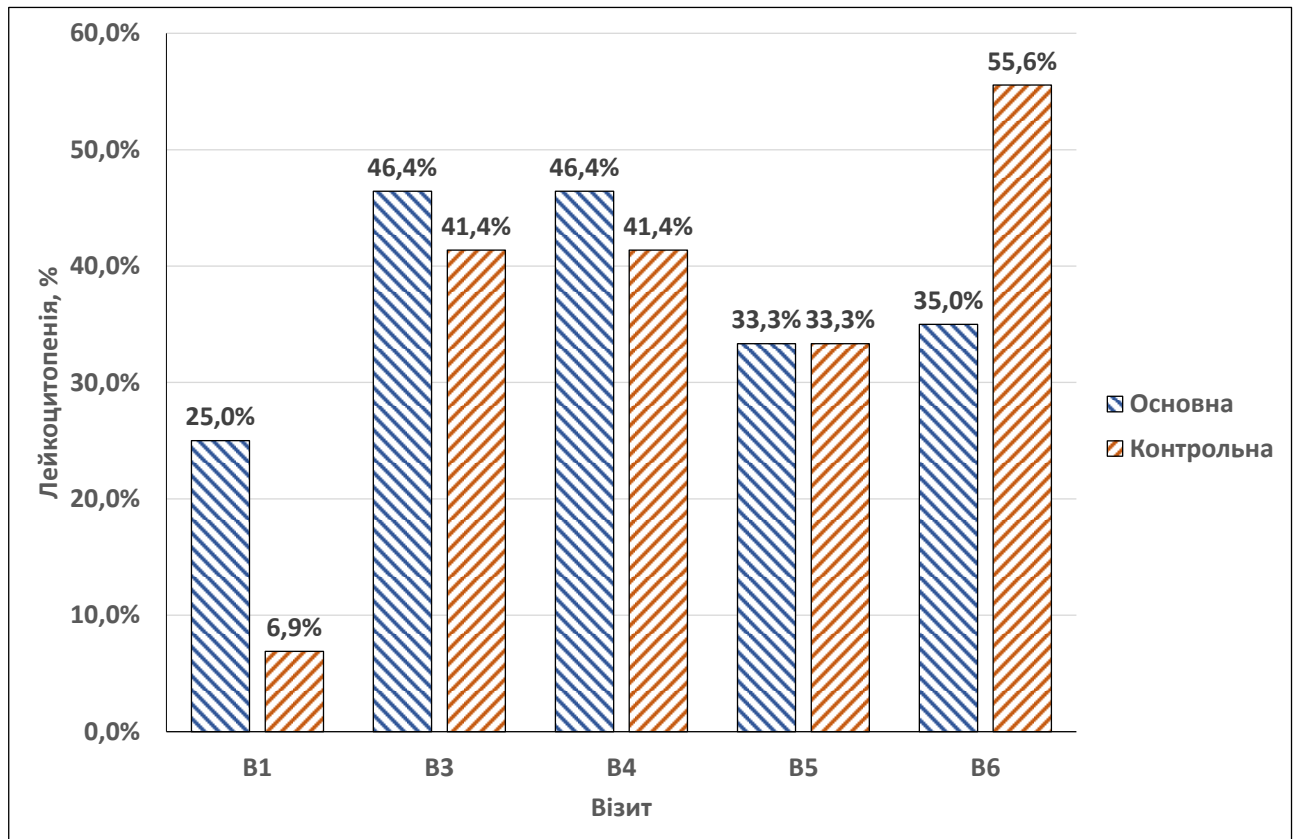


Рис. 15.4.4.2.8 – Графічна інтерпретація динаміки наявності лейкоцитопенії в групах по візитах

Як видно з табл. 15.4.4.2.5 та рис. 15.4.4.2.8 лейкоцитопенія була дещо вищою на початку дослідження в основній групі в порівняння з контрольною. Так в основній групі на B1 було 7 (25,0 %) пацієнтів з лейкоцитопенією а в контрольній 3 (6,9 %) пацієнта. На момент завершення дослідження (B6) лейкоцитопенія була у 7 (35,0 %) пацієнтів основної групи і у 5 (55,6 %) пацієнтів контрольної групи. Відмінності між групами були статистично незначущими на усіх візитах, хоча наприкінці дослідження частка пацієнтів з лейкоцитопенією була більшою в контрольній групі.

Щодо тромбоцитопенії, то на В1 її не було в жодного пацієнта основної і контрольної груп. В процесі дослідження у поодиноких пацієнтів в групах спостерігалася тромбоцитопенія. На момент закінчення дослідження тромбоцитопенія була у 2 (10,0 %) пацієнтів основної групи і в жодного пацієнта контрольної групи. Однак, при цьому, потрібно брати до уваги, що в основній групі в аналіз було включено 20 пацієнтів а в контрольній лише 9 пацієнтів. Відмінності між групами за наявністю тромбоцитопенії були статистично незначущими в кожному з візитів.

Висновки.

За результатами аналізу динаміки гематологічних показників можна зробити наступні висновки.

1. У пацієнтів обох груп відзначалося зниження рівня лейкоцитів і тромбоцитів в процесі дослідження. Дані зміни відповідали профілю токсичності хіміотерапевтичних препаратів, що застосовувались і свідчили про негативну дію хіміопрепаратів на кровотворну систему.

2. Відмінності між групами за наявністю лейкоцитопенії та тромбоцитопенії були статистично незначущими на усіх візитах, хоча на Візиті 6 спостерігалася деяка тенденція до меншої частки пацієнтів з лейкоцитопенією в основній групі 7 (35,0 %) в порівняння з контрольною 5 (55,6 %). Однак при інтерпретації цих результатів потрібно враховувати те, що на момент закінчення дослідження в аналіз було включено 20 пацієнтів основної групи а в контрольній лише 9 пацієнтів.

3. Відмінності між групами за гематологічними показниками були статистично незначущими на усіх візитах, що свідчить про відсутність негативного впливу досліджуваного препарату на кровотворну систему.

15.4.4.3 Аналіз динаміки показників біохімічного аналізу крові

Біохімічний аналіз крові проводився під час скринінгу (В1), і потім на візитах: В3, В4, В5 та В6.

Результати аналізу динаміки лабораторних показників біохімічного аналізу крові методами описової статистики наведено у табл. 15.4.4.3.1 для пацієнтів основної групи і в табл.15.4.4.3.2 для пацієнтів контрольної.

Таблиця 15.4.4.3.1 – Динаміка лабораторних показників біохімічного аналізу крові в процесі дослідження у пацієнтів основної групи

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

Таблиця 15.4.4.3.2 – Динаміка лабораторних показників біохімічного аналізу крові в процесі дослідження у пацієнтів контрольної групи

Показник	Візит	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
АСТ, од/л	Візит 1 (скринінг)	29	23,46	20,4	11,28	9,1	54,7
	Візит 3 (день 90)	29	29,73	26,5	17,54	11,4	103,6
	Візит 4 (день 180)	21	25,95	18,6	19,40	11,3	80,1
	Візит 5 (день 270)	12	24,88	18,9	15,93	11,6	66,8
	Візит 6 (день 360)	9	39,92	23,7	38,99	10,1	132,6
АЛТ, од/л	Візит 1 (скринінг)	29	31,90	31,5	12,94	13	56,2
	Візит 3 (день 90)	29	34,43	28,4	19,74	7,8	92,3
	Візит 4 (день 180)	21	32,85	28,7	24,77	8,3	101

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

Графічно динаміка середніх значень показників біохімічного аналізу крові приведена на рис. 15.4.4.3.1 – рис. 15.4.4.3.5.

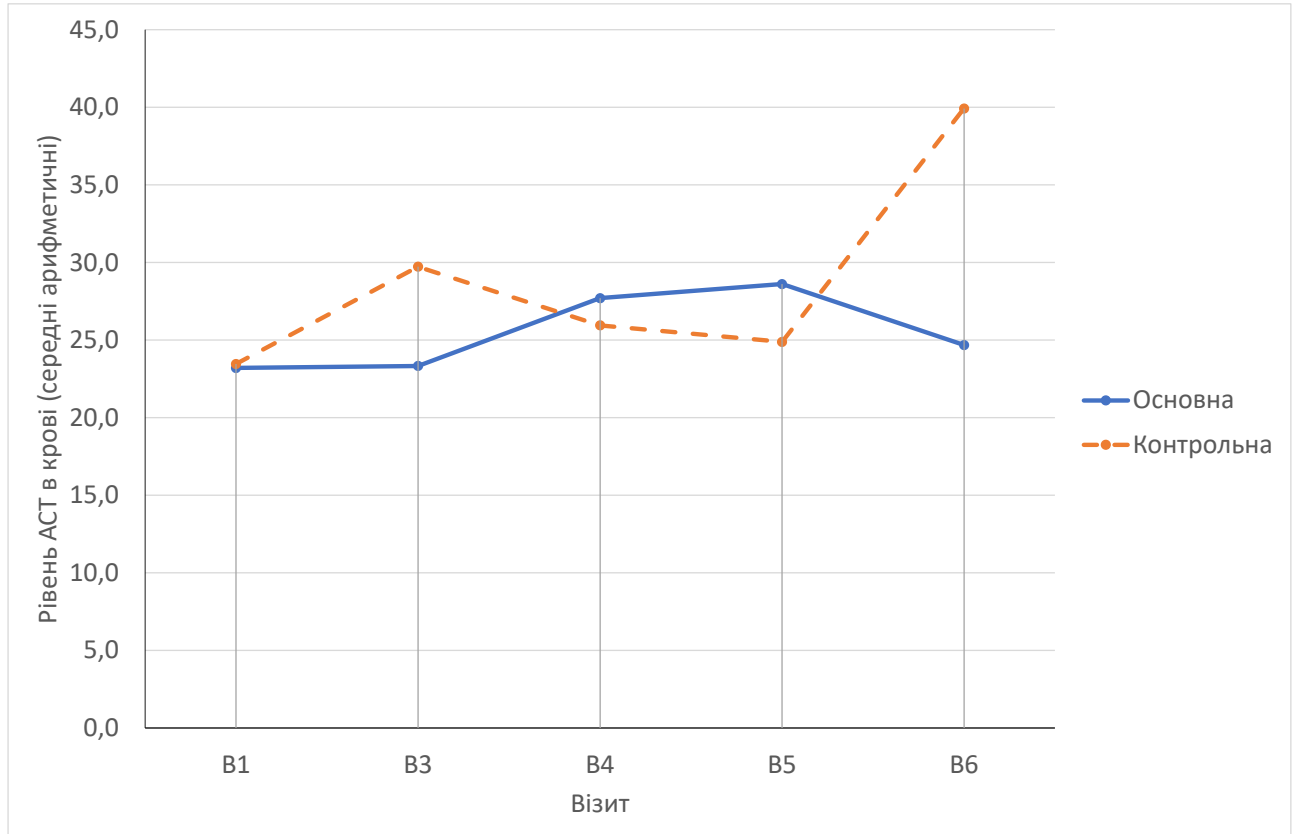


Рис. 15.4.4.3.1 – Динаміка середніх значень АСТ в групах

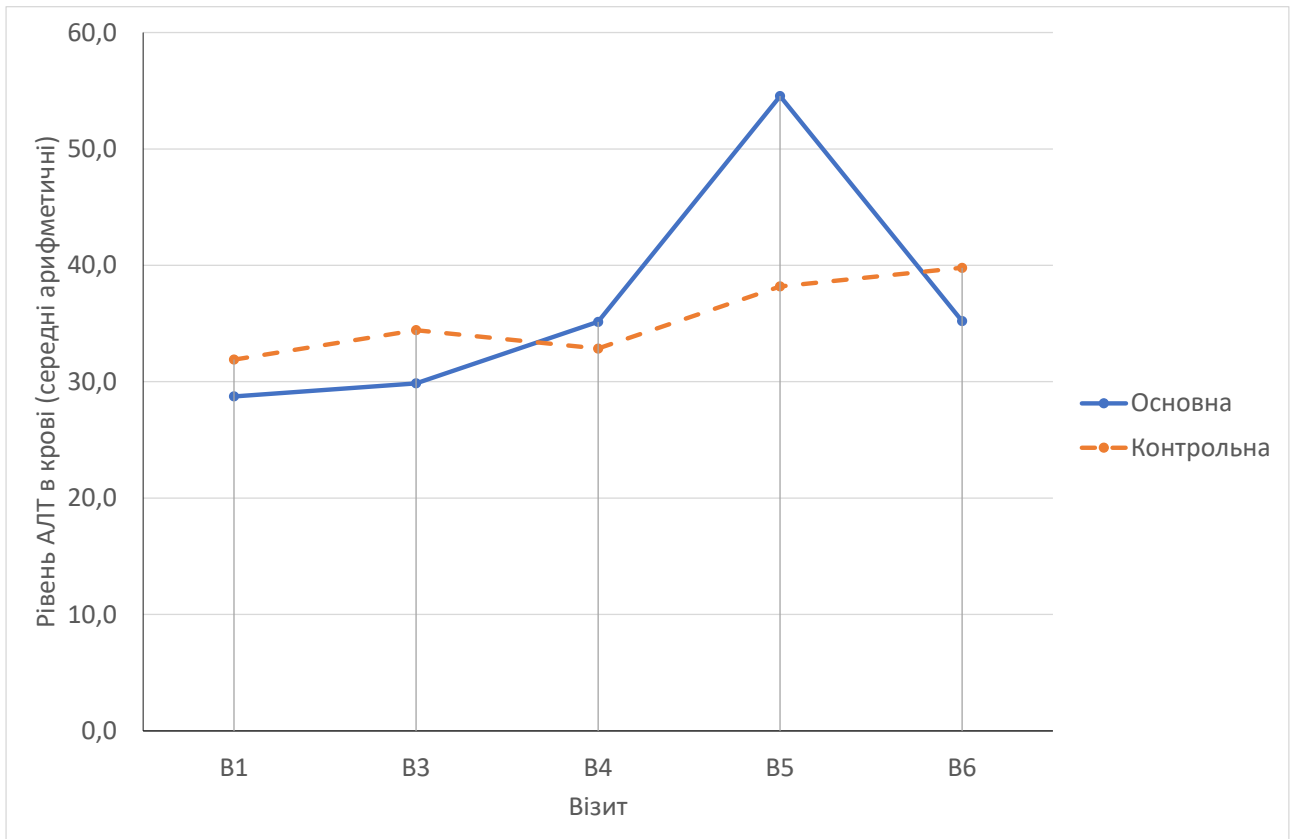


Рис. 15.4.4.3.2 – Динаміка середніх значень АЛТ в групах

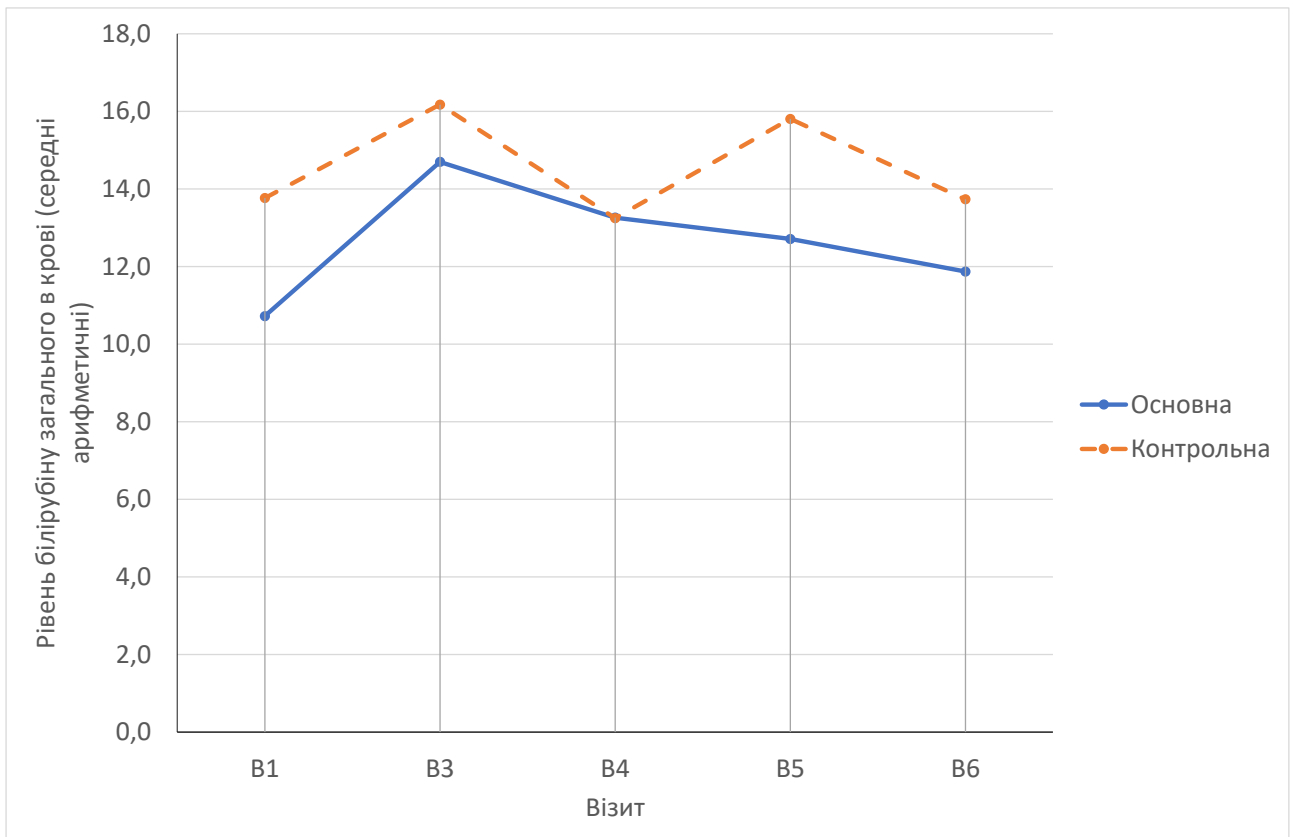


Рис. 15.4.4.3.3 – Динаміка середніх значень загального білірубіну в групах

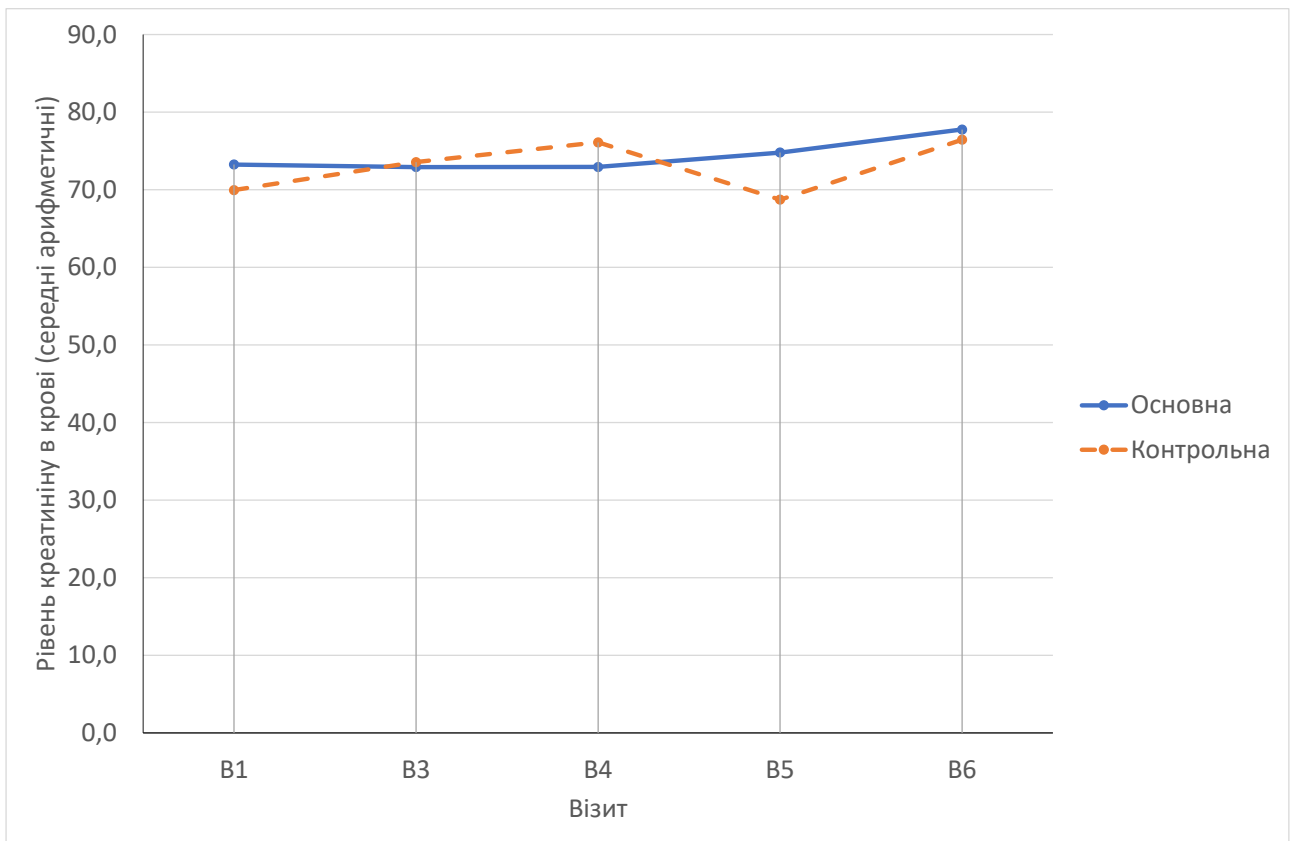


Рис. 15.4.4.3.4 – Динаміка середніх значень креатиніну в групах

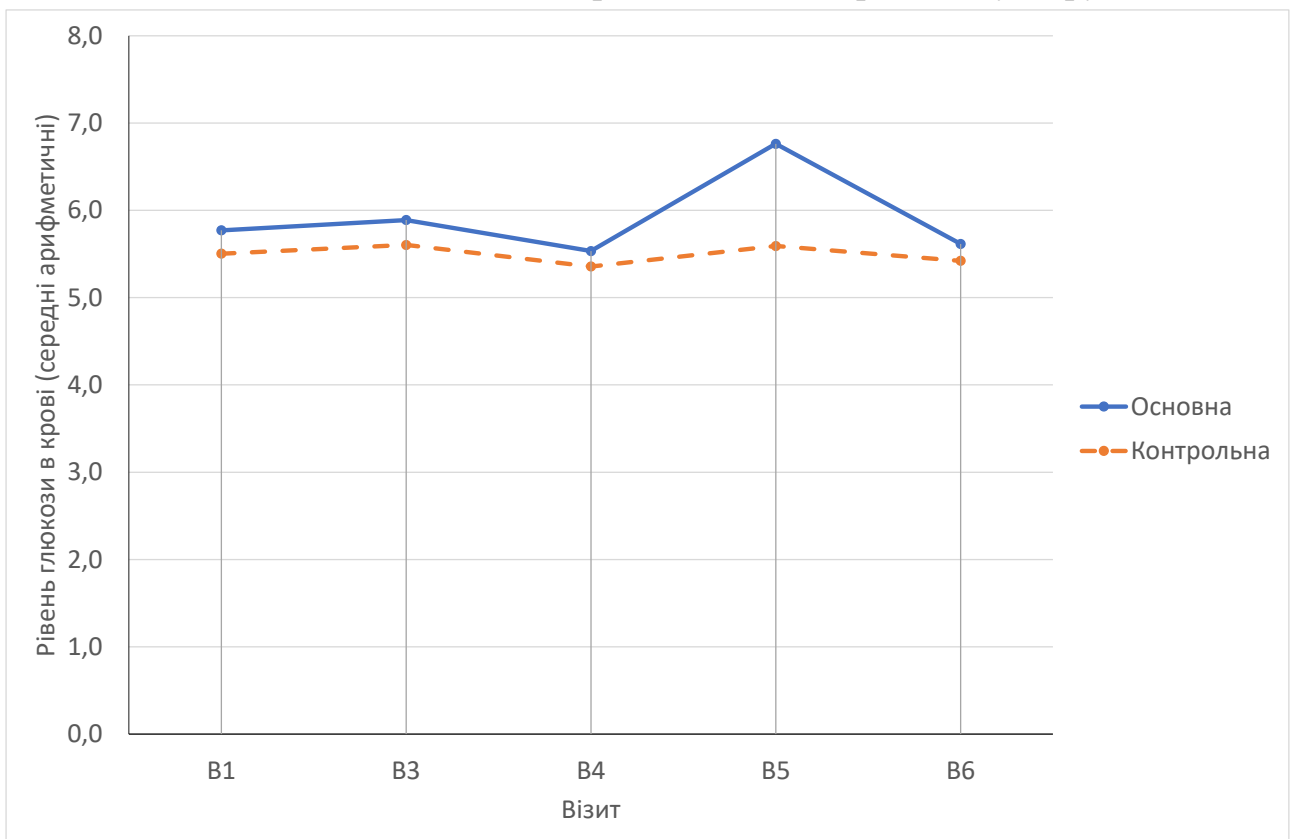


Рис. 15.4.4.3.5 – Динаміка середніх значень глюкози в крові в групах

Однак, оцінюючи динаміку лабораторних показників біохімічного аналізу крові потрібно брати до уваги те, що, по-перше, не усі дані на певних візитах були розподілені нормально (Додаток Г, табл. Г.11), по-друге, на ці показники впливали курси ХТ, кількість яких у різних пацієнтів була різною, а, по-третє, кількість пацієнтів на візитах також постійно змінювалася, причому, у контрольній групі вибуло пацієнтів більше ніж в основній. Тому оцінки динаміки мають приблизний характер.

Для оцінки відмінностей між групами на візитах В3, В4, В5 та В6 було проведено порівняння груп за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA). Це пов'язано з тим, що вихідна однорідність груп могла бути порушена через вибування пацієнтів в процесі дослідження і, шляхом введення в модель коваріаційного аналізу вихідних значень в якості коваріата, відбувалася інформаційна корекція вихідної неоднорідності.

Модель коваріаційного аналізу була наступною: залежна змінна – значення показника, що аналізується, на відповідному візиті (В3 – В6); фактор «група» - фіксований {рівні: «основна» і «контрольна»}; коваріата – значення відповідного показника на момент включення в дослідження з наступним застосуванням контрастного аналізу для порівняння груп (прості контрасти; рівень «контрольна» = референтний). Результати аналізу наведено у Додатку Г, табл. Г.4. Результати перевірки нормальності розподілу залишків ANCOVA наведено у Додатку Г, табл. Г.5. Для тих залежних змінних, залишки яких були розподілені не нормально, було проведено ANCOVA на рангах (Додаток Г, табл. Г.6). Результати контрастного аналізу порівняння груп за лабораторними показниками біохімічного аналізу крові наведено в табл. 15.4.4.3.3.

Таблиця 15.4.4.3.3 – Результати порівняння груп за лабораторними показниками біохімічного аналізу крові на візитах В3, В4, В5 та В6 з використанням простих контрастів

Параметр	Контрасти	Оцінка контрасту	Значення за гіпотезою	Різниця (оцінене - гіпотеза)	Стд. помилка	р-значення
Ранги «АСТ для В3»	«основна» відносно «контрольна»	-6,406	0	-6,406	4,286	0,141
Ранги «АСТ для В4»	«основна» відносно «контрольна»	6,855	0	6,855	3,943	0,089

Параметр	Контрасти	Оцінка контрасту	Значення за гіпотезою	Різниця (оцінене - гіпотеза)	Стд. помилка	р-значення
Ранги «АСТ для В5»	«основна» відносно «контрольна»	4,545	0	4,545	3,679	0,225
Ранги «АСТ для В6»	«основна» відносно «контрольна»	-1,717	0	-1,717	3,433	0,621
Ранги «АЛТ для В3»	«основна» відносно «контрольна»	-4,969	0	-4,969	4,331	0,256
Ранги «АЛТ для В4»	«основна» відносно «контрольна»	-0,186	0	-0,186	3,746	0,961
Ранги «АЛТ для В5»	«основна» відносно «контрольна»	2,549	0	2,549	3,428	0,462
Ранги «АЛТ для В6»	«основна» відносно «контрольна»	0,749	0	0,749	3,446	0,83
Ранги «Білірубін для В3»	«основна» відносно «контрольна»	6,367	0	6,367	4,127	0,129
Ранги «Білірубін для В4»	«основна» відносно «контрольна»	5,58	0	5,58	3,835	0,153
Ранги «Білірубін для В5»	«основна» відносно «контрольна»	1,55	0	1,55	2,316	0,508
Ранги «Білірубін для В6»	«основна» відносно «контрольна»	0,185	0	0,185	1,908	0,924
Ранги «Креатинін для В3»	«основна» відносно «контрольна»	-2,415	0	-2,415	2,609	0,359
Ранги «Креатинін для В4»	«основна» відносно «контрольна»	-4,386	0	-4,386	3,514	0,219

Параметр	Контрасти	Оцінка контрасту	Значення за гіпотезою	Різниця (оцінене - гіпотеза)	Стд. помилка	р-значення
Ранги «Креатинін для В5»	«основна» відносно «контрольна»	-0,599	0	-0,599	3,412	0,862
Ранги «Креатинін для В6»	«основна» відносно «контрольна»	-1,632	0	-1,632	2,875	0,575
Ранги «Глюкоза для В3»	«основна» відносно «контрольна»	-2,510	0	-2,510	4,125	0,545
Ранги «Глюкоза для В4»	«основна» відносно «контрольна»	-0,652	0	-0,652	4,094	0,874
Ранги «Глюкоза для В5»	«основна» відносно «контрольна»	3,364	0	3,364	3,678	0,367
Ранги «Глюкоза для В6»	«основна» відносно «контрольна»	0,114	0	0,114	0,37	0,761

* Цей контраст є статистично значущим при рівні значущості 0,05.

На підставі даних, наведених у табл. 15.4.4.3.3, можна зробити висновок, що статистично значущих відмінностей між групами за параметрами, що були проаналізовані, виявлено не було. Ті відмінності, що спостерігалися, були, як правило, пов'язані з вихідним станом хворих та отриманими перед візитами курсами ХТ.

Згідно з протоколом дослідження було виконано порівняння груп на візитах за відповідністю лабораторних показників біохімічного аналізу крові нормальним значенням. Результати наведено у табл. 15.4.4.3.4.

Таблиця 15.4.4.3.4 – Порівняння груп за відповідністю нормальним значенням лабораторних показників біохімічного аналізу крові на кожному візиті

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення
			п	%	п	%	
АСТ	В1	Норма	26	92,9	26	89,7	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	2	7,1	3	10,3	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення
			n	%	n	%	
АСТ	В3	Норма	26	92,9	22	75,9	0,195
		Клін. незначуще відх. від норми	2	7,1	6	20,7	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
АСТ	В4	Норма	20	76,9	16	76,2	0,247
		Клін. незначуще відх. від норми	6	23,1	3	14,3	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	2	9,5	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
АСТ	В5	Норма	19	79,2	10	83,3	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	4	16,7	1	8,3	
		Клін. значуще відх. від норми	1	4,2	1	8,3	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
АСТ	В6	Норма	15	78,9	6	66,7	0,120
		Клін. незначуще відх. від норми	4	21,1	1	11,1	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	2	22,2	
		Всього	19	100,0	9	100,0	
АЛТ	В1	Норма	23	82,1	25	86,2	0,730
		Клін. незначуще відх. від норми	5	17,9	4	13,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
АЛТ	В3	Норма	22	78,6	26	89,7	0,195
		Клін. незначуще відх. від норми	6	21,4	2	6,9	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
АЛТ	В4	Норма	22	84,6	15	71,4	0,326
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,8	4	19,0	
		Клін. значуще відх. від норми	3	11,5	2	9,5	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
АЛТ	В5	Норма	18	75,0	9	75,0	0,715
		Клін. незначуще відх. від норми	4	16,7	1	8,3	
		Клін. значуще відх. від норми	2	8,3	2	16,7	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
АЛТ	В6	Норма	11	57,9	6	66,7	0,699
		Клін. незначуще відх. від норми	7	36,8	2	22,2	
		Клін. значуще відх. від норми	1	5,3	1	11,1	
		Всього	19	100,0	9	100,0	
Білірубін загальний	В1	Норма	27	96,4	25	86,2	0,352
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,6	4	13,8	

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення
			n	%	n	%	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Білірубін загальний	B3	Норма	24	85,7	24	82,8	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	4	14,3	4	13,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Білірубін загальний	B4	Норма	24	92,3	20	95,2	0,335
		Клін. незначуще відх. від норми	2	7,7	0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	1	4,8	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Білірубін загальний	B5	Норма	22	91,7	10	83,3	0,510
		Клін. незначуще відх. від норми	2	8,3	1	8,3	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	1	8,3	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Білірубін загальний	B6	Норма	18	94,7	8	88,9	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	1	5,3	1	11,1	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	19	100	9	100	
Креатинін	B1	Норма	27	96,4	28	96,6	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,6	1	3,4	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Креатинін	B3	Норма	28	100,0	28	96,6	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	0	0,0	1	3,4	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Креатинін	B4	Норма	23	88,5	19	90,5	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	2	7,7	2	9,5	
		Клін. значуще відх. від норми	1	3,8	0	0,0	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Креатинін	B5	Норма	21	87,5	10	83,3	0,729
		Клін. незначуще відх. від норми	2	8,3	2	16,7	
		Клін. значуще відх. від норми	1	4,2	0	0,0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Креатинін	B6	Норма	18	94,7	7	77,8	0,095
		Клін. незначуще відх. від норми	0	0,0	2	22,2	
		Клін. значуще відх. від норми	1	5,3	0	0,0	
		Всього	19	100,0	9	100,0	

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення
			n	%	n	%	
Глюкоза	В1	Норма	22	78,6	25	86,2	0,504
		Клін. незначуще відх. від норми	6	21,4	4	13,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100	29	100	
Глюкоза	В3	Норма	22	78,6	26	89,7	0,355
		Клін. незначуще відх. від норми	5	17,9	3	10,3	
		Клін. значуще відх. від норми	1	3,6	0	0,0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Глюкоза	В4	Норма	20	76,9	18	85,7	0,711
		Клін. незначуще відх. від норми	6	23,1	3	14,3	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	26	100	21	100	
Глюкоза	В5	Норма	17	70,8	11	91,7	0,441
		Клін. незначуще відх. від норми	5	20,8	1	8,3	
		Клін. значуще відх. від норми	2	8,3	0	0,0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Глюкоза	В6	Норма	15	78,9	9	100,0	0,273
		Клін. незначуще відх. від норми	4	21,1	0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	19	100	9	100	

Висновки.

За результатами аналізу динаміки лабораторних показників біохімічного аналізу крові (АСТ, АЛТ, білірубін загальний, креатинін та глюкоза) можна зробити наступні висновки.

1. У пацієнтів обох груп відзначалося підвищення рівнів АЛТ, АСТ та білірубину загального на певних візитах, що було результатом впливу хіміопрепаратів на гепатобіліарну систему.

2. Статистично значущих відмінностей між групами за лабораторними показниками біохімічного аналізу крові виявлено не було на жодному з візитів. Ті відмінності, що спостерігалися, були, як правило, пов'язані з вихідним станом хворих та отриманими перед візитами курсами ХТ.

3. Статистично значущих відмінностей між групами за відповідністю лабораторних показників біохімічного аналізу крові, що аналізувалися, нормі та відхиленням від неї, виявлено не було для жодного показника на жодному з візитів.

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

4. Вищезазначене свідчить про відсутність негативного впливу препарату, що досліджувався на показники біохімічного аналізу крові.

15.4.4.4 Аналіз динаміки показників загального аналізу сечі

Загальний аналіз сечі (показники: питома вага, рН, білок, глюкоза, лейкоцити, еритроцити, циліндри та солі) проводився під час скринінгу (В1) і на візитах: В3, В4, В5 та В6.

Результати аналізу динаміки лабораторних показників загального аналізу сечі методами описової статистики наведено у табл. 15.4.4.4.1 для пацієнтів основної групи і в табл.15.4.4.4.2 для пацієнтів контрольної. Так як для показника «сіль» для деяких пацієнтів наводилась її кількість а для деяких вказувався лише клас солі (оксалати, урати, фосфати), то для цього показника було створено категоріальну змінну (є солі / немає солей). Порівняльний аналіз груп за цією змінною наведено у табл. 15.4.4.4.3.

Таблиця 15.4.4.4.1 – Динаміка лабораторних показників загального аналізу сечі в процесі дослідження у пацієнтів основної групи

Показник	Візит	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
Питома вага	Візит 1 (скринінг)	28	1014,50	1014	9,36	1002	1050
	Візит 3 (день 90)	28	1014,11	1013	6,53	1003	1030
	Візит 4 (день 180)	26	1015,85	1015,5	9,16	1002	1050
	Візит 5 (день 270)	24	1014,79	1015	8,04	1003	1037
	Візит 6 (день 360)	20	1017,50	1017,5	11,03	1002	1050
рН	Візит 1 (скринінг)	28	6,04	6	0,19	6	7
	Візит 3 (день 90)	28	6,25	6	0,65	6	8
	Візит 4 (день 180)	26	6,04	6	0,45	5	8
	Візит 5 (день 270)	24	6,13	6	0,45	6	8
	Візит 6 (день 360)	20	6,50	6	0,83	6	8
Білок в сечі	Візит 1 (скринінг)	28	0,00	0	0,01	0	0,033
	Візит 3 (день 90)	28	0,00	0	0,01	0	0,033
	Візит 4 (день 180)	26	0,00	0	0,01	0	0,033
	Візит 5 (день 270)	24	0,00	0	0,01	0	0,033
	Візит 6 (день 360)	20	0,00	0	0,02	0	0,066
Глюкоза в сечі	Візит 1 (скринінг)	28	0,00	0	Н/Д	0	0
	Візит 3 (день 90)	28	0,02	0	0,09	0	0,5
	Візит 4 (день 180)	26	0,00	0	Н/Д	0	0
	Візит 5 (день 270)	24	0,02	0	0,10	0	0,5
	Візит 6 (день 360)	20	0,00	0	Н/Д	0	0
Лейкоцити в сечі, кл. в п/з	Візит 1 (скринінг)	28	4,29	4	3,32	0	15
	Візит 3 (день 90)	28	5,36	3	11,09	0	60

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

Показник	Візит	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
	Візит 4 (день 180)	26	5,81	3	9,06	0	45
	Візит 5 (день 270)	24	4,92	3	6,20	0	20
	Візит 6 (день 360)	20	3,60	3	2,76	1	12
Еритроцити в сечі, кл. в пр.	Візит 1 (скринінг)	28	0,54	0	1,00	0	3
	Візит 3 (день 90)	28	0,50	0	1,04	0	4
	Візит 4 (день 180)	26	0,35	0	0,98	0	4
	Візит 5 (день 270)	24	0,46	0	0,98	0	3
	Візит 6 (день 360)	20	0,95	0	1,67	0	5
Циліндри в сечі, кл. в пр.	Візит 1 (скринінг)	28	0,04	0	0,19	0	1
	Візит 3 (день 90)	28	0,00	0	Н/Д	0	0
	Візит 4 (день 180)	26	0,04	0	0,20	0	1
	Візит 5 (день 270)	24	0,00	0	Н/Д	0	0
	Візит 6 (день 360)	20	0,05	0	0,22	0	1

Таблиця 15.4.4.4.2 – Динаміка лабораторних показників загального аналізу сечі в процесі дослідження у пацієнтів контрольної групи

Показник	Візит	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
Питома вага	Візит 1 (скринінг)	29	1013,48	1013	5,62	1002	1024
	Візит 3 (день 90)	29	1016,45	1013	18,92	1002	1111
	Візит 4 (день 180)	21	1013,24	1013	5,77	1002	1027
	Візит 5 (день 270)	12	1011,92	1011	7,04	1003	1028
	Візит 6 (день 360)	9	1013,78	1014	6,85	1005	1027
рН	Візит 1 (скринінг)	29	6,52	6	0,87	6	8
	Візит 3 (день 90)	29	6,28	6	0,70	6	8
	Візит 4 (день 180)	21	6,19	6	0,60	6	8
	Візит 5 (день 270)	12	6,67	6	0,98	6	8
	Візит 6 (день 360)	8	6,50	6	0,93	6	8
Білок в сечі	Візит 1 (скринінг)	29	0,00	0	0,01	0	0,033
	Візит 3 (день 90)	29	0,01	0	0,02	0	0,099
	Візит 4 (день 180)	21	0,00	0	0,01	0	0,04
	Візит 5 (день 270)	12	0,00	0	Н/Д	0	0
	Візит 6 (день 360)	8	0,00	0	0,01	0	0,033
Глюкоза в сечі	Візит 1 (скринінг)	29	0,00	0	Н/Д	0	0
	Візит 3 (день 90)	29	0,01	0	0,06	0	0,3
	Візит 4 (день 180)	21	0,00	0	Н/Д	0	0
	Візит 5 (день 270)	12	0,00	0	Н/Д	0	0
	Візит 6 (день 360)	9	0,00	0	Н/Д	0	0
Лейкоцити в сечі, кл. в п/з	Візит 1 (скринінг)	29	6,72	3	13,01	1	70
	Візит 3 (день 90)	29	5,86	3	11,21	0	60

Показник	Візит	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
	Візит 4 (день 180)	21	5,52	3	8,65	1	40
	Візит 5 (день 270)	12	3,33	2,5	2,39	1	8
	Візит 6 (день 360)	9	4,44	5	1,24	2	6
Еритроцити в сечі, кл. в пр.	Візит 1 (скринінг)	29	0,76	0	1,48	0	5
	Візит 3 (день 90)	29	1,28	0	3,29	0	16
	Візит 4 (день 180)	21	0,29	0	0,72	0	2
	Візит 5 (день 270)	12	0,17	0	0,39	0	1
	Візит 6 (день 360)	9	2,22	0	5,07	0	15
Циліндри в сечі, кл. в пр.	Візит 1 (скринінг)	29	0,07	0	0,37	0	2
	Візит 3 (день 90)	29	0,07	0	0,37	0	2
	Візит 4 (день 180)	21	0,00	0	Н/Д	0	0
	Візит 5 (день 270)	12	0,00	0	Н/Д	0	0
	Візит 6 (день 360)	9	0,11	0	0,33	0	1

Таблиця 15.4.4.4.3 – Динаміка наявності солей в сечі у групах

Змінна	Візит	Категорія	Основна		Контрольна		р-значення
			n	%	n	%	
Солі в сечі	В1	Немає солей	20	71,4	21	72,4	1,000
		Є солі	8	28,6	8	27,6	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Солі в сечі	В3	Немає солей	23	82,1	21	72,4	0,530
		Є солі	5	17,9	8	27,6	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Солі в сечі	В4	Немає солей	19	70,4	15	71,4	1,000
		Є солі	8	29,6	6	28,6	
		Всього	27	100,0	21	100,0	
Солі в сечі	В5	Немає солей	19	79,2	11	91,7	0,640
		Є солі	5	20,8	1	8,3	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Солі в сечі	В6	Немає солей	19	79,2	11	91,7	0,675
		Є солі	5	20,8	1	8,3	
		Всього	24	100,0	12	100,0	

Оскільки, наявність білка, глюкози і циліндрів і сечі була виявлена лише в декількох пацієнтів в невеликих кількостях в обох групах, або, на деяких візитах, взагалі були відсутні, то подальший аналіз за кількісними значеннями цих параметрів не проводився, а лише за відповідністю нормі.

Таким чином порівняння груп було зроблено за такими кількісними змінними, як питома вага, рН, лейкоцити та еритроцити.

Для оцінки відмінностей між групами на візитах В3, В4, В5 та В6 було проведено порівняння груп за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA). Це пов'язано з тим, що вихідна однорідність груп могла бути порушена через вибування пацієнтів в процесі дослідження і, шляхом введення в модель коваріаційного аналізу вихідних значень в якості коваріата, відбувалася інформаційна корекція вихідної неоднорідності.

Модель коваріаційного аналізу була наступною: залежна змінна – значення показника, що аналізується, на відповідному візиті (В3 – В6); фактор «група» – фіксований {рівні: «основна» і «контрольна»}; коваріата – значення відповідного показника на момент включення в дослідження з наступним застосуванням контрастного аналізу для порівняння груп (прості контрасти; рівень «контрольна» = референтний). Результати аналізу наведено у Додатку Г, табл. Г.4. Результати перевірки нормальності розподілу залишків ANCOVA наведено у Додатку Г, табл. Г.5. Для тих залежних змінних, залишки яких були розподілені не нормально, було проведено ANCOVA на рангах (Додаток Г, табл. Г.6). Результати контрастного аналізу наведено в табл. 15.4.4.3.4.

Таблиця 15.4.4.4 – Результати порівняння груп за лабораторними показниками загального аналізу сечі на візитах В3, В4, В5 та В6 з використанням простих контрастів

Параметр	Контрасти	Оцінка контрасту	Значення за гіпотезою	Різниця (оцінене - гіпотеза)	Стд. помилка	р-значення
Ранги «Питома вага для В3»	«основна» відносно «контрольна»	-0,211	0	-0,211	4,275	0,961
Ранги «Питома вага для В4»	«основна» відносно «контрольна»	4,023	0	4,023	3,852	0,302
Ранги «Питома вага для В5»	«основна» відносно «контрольна»	2,198	0	2,198	2,518	0,389
Ранги «Питома вага для В6»	«основна» відносно «контрольна»	2,699	0	2,699	3,262	0,416

Параметр	Контрасти	Оцінка контрасту	Значення за гіпотезою	Різниця (оцінене - гіпотеза)	Стд. помилка	р-значення
Ранги «рН для В3»	«основна» відносно «контрольна»	-0,13	0	-0,13	2,891	0,964
Ранги «рН для В4»	«основна» відносно «контрольна»	-1,426	0	-1,426	2,057	0,492
Ранги «рН для В5»	«основна» відносно «контрольна»	-5,748*	0	-5,748	2,367	0,021
Ранги «рН для В6»	«основна» відносно «контрольна»	0,350	0	0,350	2,774	0,901
Ранги «Лейкоцити для В3»	«основна» відносно «контрольна»	0,198	0	0,198	4,377	0,964
Ранги «Лейкоцити для В4»	«основна» відносно «контрольна»	1,69	0	1,69	3,727	0,652
Ранги «Лейкоцити для В5»	«основна» відносно «контрольна»	0,598	0	0,598	3,854	0,878
Ранги «Лейкоцити для В6»	«основна» відносно «контрольна»	-6,003	0	-6,003	3,552	0,103
Ранги «Еритроцити для В3»	«основна» відносно «контрольна»	-0,826	0	-0,826	3,330	0,805
Ранги «Еритроцити для В4»	«основна» відносно «контрольна»	0,805	0	0,805	2,543	0,753
Ранги «Еритроцити для В5»	«основна» відносно «контрольна»	1,454	0	1,454	2,682	0,591
Ранги «Еритроцити для В6»	«основна» відносно «контрольна»	2,131	0	2,131	2,582	0,417
* Цей контраст є статистично значущим при рівні значущості 0,05.						

На підставі даних, наведених у табл. 15.4.4.4, можна зробити висновок, що статистично значущих відмінностей між групами за параметрами, що аналізувалися, виявлено не було, окрім рН на В5.

Згідно з протоколом дослідження було виконано порівняння груп на візитах за відповідністю лабораторних показників загального аналізу сечі нормальним значенням. Результати наведено у табл. 15.4.4.5.

Таблиця 15.4.4.5 – Порівняння груп за відповідністю нормальним значенням лабораторних показників загального аналізу сечі на кожному візиті

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення ^{а)}
			n	%	n	%	
Питома вага	В1	Норма	18	64,3	18	62,1	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	10	35,7	11	37,9	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Питома вага	В3	Норма	17	60,7	18	62,1	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	11	39,3	10	34,5	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Питома вага	В4	Норма	17	65,4	13	61,9	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	9	34,6	8	38,1	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Питома вага	В5	Норма	14	58,3	6	50,0	0,729
		Клін. незначуще відх. від норми	10	41,7	6	50,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Питома вага	В6	Норма	11	55,0	6	66,7	0,694
		Клін. незначуще відх. від норми	9	45,0	3	33,3	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	20	100,0	9	100,0	
рН	В1	Норма	28	100,0	25	86,2	0,112
		Клін. незначуще відх. від норми	0	0,0	4	13,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
рН	В3	Норма	27	96,4	27	93,1	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,6	2	6,9	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р- значе- ння ^{а)}
			n	%	n	%	
рН	В4	Норма	25	96,2	19	90,5	0,579
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,8	2	9,5	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
рН	В5	Норма	22	91,7	10	83,3	0,588
		Клін. незначуще відх. від норми	2	8,3	2	16,7	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
рН	В6	Норма	16	80,0	9	100,0	0,280
		Клін. незначуще відх. від норми	4	20,0	0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	20	100,0	9	100,0	
Білок в сечі	В1	Норма	27	96,4	25	86,2	0,352
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,6	4	13,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Білок в сечі	В3	Норма	24	85,7	25	86,2	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	4	14,3	3	10,3	
		Клін. значуще відх. відх. норми	0	0,0	1	3,4	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Білок в сечі	В4	Норма	24	92,3	19	90,5	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	2	7,7	2	9,5	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Білок в сечі	В5	Норма	23	95,8	12	100,0	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	1	4,2	0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Білок в сечі	В6	Норма	18	90,0	7	77,8	0,568
		Клін. незначуще відх. від норми	2	10,0	2	22,2	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	20	100,0	9	100,0	
Глюкоза в сечі	В1	Норма	28	100,0	29	100,0	Н/Д
		Клін. незначуще відх. від норми	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Глюкоза в сечі	В3	Норма	27	96,4	28	96,6	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,6	1	3,4	

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення ^{a)}
			n	%	n	%	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Глюкоза в сечі	B4	Норма	26	100,0	21	100,0	Н/Д
		Клін. незначуще відх. від норми	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Глюкоза в сечі	B5	Норма	23	95,8	12	100,0	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	1	4,2	0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Глюкоза в сечі	B6	Норма	20	100,0	9	100,0	Н/Д
		Клін. незначуще відх. від норми	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Всього	20	100,0	9	100,0	
Лейкоцити в сечі	B1	Норма	22	78,6	22	75,9	0,793
		Клін. незначуще відх. від норми	5	17,9	4	13,8	
		Клін. значуще відх. від норми	1	3,6	3	10,3	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Лейкоцити в сечі	B3	Норма	25	89,3	23	79,3	0,384
		Клін. незначуще відх. від норми	3	10,7	3	10,3	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	3	10,3	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Лейкоцити в сечі	B4	Норма	20	76,9	18	85,7	0,088
		Клін. незначуще відх. від норми	6	23,1	1	4,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	2	9,5	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Лейкоцити в сечі	B5	Норма	20	83,3	11	91,7	0,646
		Клін. незначуще відх. від норми	4	16,7	1	8,3	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Лейкоцити в сечі	B6	Норма	16	80,0	8	88,9	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	4	20,0	1	11,1	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	20	100,0	9	100,0	
Еритроцити в сечі	B1	Норма	22	78,6	25	86,2	0,504
		Клін. незначуще відх. від норми	6	21,4	4	13,8	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення ^{а)}
			n	%	n	%	
Еритроцити в сечі	B3	Норма	23	82,1	23	79,3	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	5	17,9	6	20,7	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Еритроцити в сечі	B4	Норма	23	88,5	18	85,7	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	3	11,5	3	14,3	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Еритроцити в сечі	B5	Норма	19	79,2	12	100,0	0,146
		Клін. незначуще відх. від норми	5	20,8	0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Еритроцити в сечі	B6	Норма	15	75,0	7	77,8	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	5	25,0	2	22,2	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	20	100,0	9	100,0	
Циліндри	B1	Норма	28	100,0	28	96,6	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	0	0,0	1	3,4	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Циліндри	B3	Норма	28	100,0	28	96,6	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	0	0,0	1	3,4	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Циліндри	B4	Норма	25	96,2	21	100,0	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	1	3,8	0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Циліндри	B5	Норма	24	100,0	12	100,0	Н/Д
		Клін. незначуще відх. від норми	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0,0	0,0	0,0	0,0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Циліндри	B6	Норма	19	95,0	8	88,9	0,532
		Клін. незначуще відх. від норми	1	5,0	0	0,0	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0,0	1	11,1	
		Всього	20	100,0	9	100,0	
Солі	B1	Норма	23	82,1	25	86,2	0,730
		Клін. незначуще відх. від норми	5	17,9	4	13,8	

Змінна	Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення ^{a)}
			n	%	n	%	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Солі	B3	Норма	26	92,9	23	79,3	0,253
		Клін. незначуще відх. від норми	2	7,1	6	20,7	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	28	100,0	29	100,0	
Солі	B4	Норма	21	80,8	18	85,7	0,715
		Клін. незначуще відх. від норми	5	19,2	3	14,3	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	26	100,0	21	100,0	
Солі	B5	Норма	23	95,8	11	91,7	1,000
		Клін. незначуще відх. від норми	1	4,2	1	8,3	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	24	100,0	12	100,0	
Солі	B6	Норма	18	90,0	7	77,8	0,568
		Клін. незначуще відх. від норми	2	10,0	2	22,2	
		Клін. значуще відх. від норми	0	0	0	0	
		Всього	20	100,0	9	100,0	

Висновки.

1. Результати аналізу лабораторних показників загального аналізу сечі дозволяють зробити висновок, що статистично значущих відмінностей між групами виявлено не було для усіх показників і на кожному з візитів, за винятком рН на B4. Однак, ці відмінності були клінічно незначущими.

2. Статистично значущих відмінностей між групами за відповідністю лабораторних показників загального аналізу сечі, що аналізувалися, нормі та відхилень від неї виявлено не було для жодного показника на кожному з візитів.

3. Вищезазначене свідчить про відсутність негативного впливу препарату, що досліджувався на показники загального аналізу сечі.

15.4.4.5 Аналіз динаміки даних ЕКГ

Дослідження ЕКГ дослідження в спокої у 12 відведеннях проводилося на скринінгу (B1) та на візитах B4, B5 і B6. Деяким пацієнтам ЕКГ на візитах B4, B5 і B6 не було зроблено через тяжкість їх стану. У більшій частки пацієнтів, за даними ЕКГ, спостерігалися ті же зміни, які реєструвалися на етапі скринінгу,

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

такі як: дифузне-дистрофічні зміни в міокарді, помірна гіпертрофія лівого шлуночка, неповна блокада ніжки пучка Гіса, порушення внутрішньошлуночкової провідності, знижений вольтаж зубця Т, скорочення інтервалу PQ та ін. Лікар дослідник оцінював ці зміни і робив висновок в категоріях «норма» або «відхилення від норми». Результати порівняльного аналізу груп за наявністю або відсутністю патології по візитах наведено у табл. 15.4.4.5.1.

Таблиця 15.4.4.5.1 – Порівняння груп за даними ЕКГ на відповідних візитах

Візит	Відповідність нормі / статистичний показник	Основна		Контрольна		р-значення ^{а)}
		п	%	п	%	
В1	Норма	5	17,9	6	20,7	1,000
	Відхилення від норми	23	82,1	23	79,3	
	Всього	28	100,0	29	100,0	
В4	Норма	4	15,4	5	23,8	0,486
	Відхилення від норми	22	84,6	16	76,2	
	Всього	26	100,0	21	100,0	
В5	Норма	3	13,0	2	18,2	1,000
	Відхилення від норми	20	87,0	9	81,8	
	Всього	23	100,0	11	100,0	
В6	Норма	2	10,0	2	22,2	0,568
	Відхилення від норми	18	90,0	7	77,8	
	Всього	20	100,0	9	100,0	

Як видно з вищенаведеної таблиці, статистично значущих відмінностей в наявності патології серцево-судинної системи за даними ЕКГ, в процесі дослідження, між групами виявлено не було.

Висновок.

На підставі результатів статистичного аналізу можна зробити висновок, що відмінності між групами за наявністю патології серцево-судинної системи за даними ЕКГ, були статистично незначущими на кожному з відповідних візитів (В1, В4, В5 та В6).

15.4.4.6 Аналіз токсичності хіміотерапії за шкалою CTC NCIC

В аналіз токсичності ХТ за шкалою CTC NCIC були включені пацієнти, які отримали не менш, ніж 3 курси ХТ, з них – 26 пацієнтів основної групи і 24 пацієнти контрольної. Пацієнти, які прийняли менш, ніж 3 курси ХТ, не продовжували лікування протипухлинними препаратами, внаслідок прогресуючого погіршення стану, пов'язаного з основним захворюванням.

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

В даному дослідженні токсичні реакції хіміотерапії оцінювалися на кожному візиті, починаючи з Візиту 3, за шкалою токсичності СТС NCIC (Додаток Б).

У хворих, які отримували ХТ, ускладнення розвинулися у більшості пацієнтів, але найчастіше вони носили невиражений характер. Токсичні реакції, що спостерігалися, були прогнозованими, керованими і відповідали, в основному, 1-му і 2-му ступеню токсичності за шкалою СТС NCIC. Токсичність 3-го ступеню спостерігалася у 8 пацієнтів (16,0%), 4-го ступеню – у одного (2,0%). Найбільш часто у пацієнтів відзначалася гематологічна токсичність, її прояви 1-2-го ступеню відзначені у 34 (68,0%) хворих і 3-го ступеню – у 3 (6,0%). Гастроінтестинальна токсичність 1-2-го ступеню була другою за частотою, і спостерігалася у 33 пацієнтів (66,0%), у 3 (6,0%) пацієнтів вона досягала 3-го ступеню. Підвищення трансаміназ 1-2-го ступеню виявлено у 16 пацієнтів (32,0 %), білірубіну - у 4 (8,0%) пацієнтів. Ускладнення з боку серцево-судинної системи розвинулися у 14 (28,0%) хворих, у 1 (2,0%) хворого ці ускладнення мали 3-тю ступінь важкості. Нейротоксичність у вигляді підвищеної сонливості спостерігалася у 4 (8,0%) пацієнтів. Скорочення курсів лікування, через розвиток токсичних ефектів - у 2 пацієнтів (4,0%).

15.4.4.7 Аналіз гематологічної токсичності в групах

Як зазначалося вище, в аналіз гематологічної токсичності було включено 26 пацієнтів основної групи і 24 пацієнти контрольної групи.

Гематологічна токсичність була виявлена у 18 (69,2%) пацієнтів основної групи і у 16 (66,7%) пацієнтів контрольної. Результати порівняльного аналізу груп за наявністю гематологічної токсичності наведено у табл. 15.4.4.6.1.

Таблиця 15.4.4.6.1 – Порівняльний аналіз груп за наявністю гематологічної токсичності

Змінна	категорія	Основна		Контрольна		р-значення ^{а)}
		п	%	п	%	
Гематологічна токсичність	Є гематологічна токсичність	18	69,2	16	66,7	1,000
	Немає гематологічної токсичності	8	30,8	8	33,3	
	Всього	26	100	24	100	

Найбільш частим ускладненням проведеної ХТ з боку системи крові стало розвиток лейкопенії. Лейкопенію 1-го ступеню було виявлено у 7 (26,9%) пацієнтів основної групи і у 5 (20,8%) пацієнтів контрольної, 2-го ступеню – у 10 (38,5%) пацієнтів основної групи і у 7 (29,2%) пацієнтів контрольної та 3-го

ступеню – у 1 (3,8%) пацієнта основної і у 1 (4,2%) пацієнта контрольної. Тромбоцитопенія 1-2-го ступеню – у 7 (26,9%) пацієнтів основної групи і у 2 (8,3%) пацієнта контрольної і 3-го ступеню – у 1 (4,1%) пацієнта контрольної. Анемія 1-2-го ступеню спостерігалася у 4 (15,4%) пацієнтів основної групи і у 5 (20,8%) пацієнтів контрольної.

Частота виявлення й процентне співвідношення наявності гематологічної токсичності хіміотерапії в групах представлено у табл. 15.4.4.6.2.

Таблиця 15.4.4.6.2 – Аналіз частоти гематологічної токсичності ХТ в групах

Параметр	Ступінь токсичності	Основна група n=26		Контрольна група n=24		Р-значення*
		n	%	n	%	
Лейкопенія	1	7	26,9	5	20,8	0,805
	2	10	38,5	7	29,2	
	3	1	3,8	1	4,2	
Анемія	1	1	3,8	4	16,7	0,262
	2	3	11,4	1	4,2	
	3	0	0,0	0	0,0	
Тромбоцитопенія	1	4	15,4	2	8,3	0,209
	2	3	11,4	0	0,0	
	3	0	0,0	1	4,2	

* Аналіз зроблений за допомогою точного критерію Фішера. Висновок зроблений при рівні значущості 0,05.

Висновок.

На підставі результатів аналізу не виявлено статистично значущих відмінностей між групами за частотою гематологічної токсичності ХТ за шкалою CTC NCIC .

15.4.4.8 Аналіз негематологічної токсичності

Найбільш частим ускладненням проведеної хіміотерапії з боку шлунково-кишкового тракту, були закреп і нудота/блювота. На закреп 1-2-го ступеню скаржилися 16 (61,5%) пацієнтів основної групи і 11 (45,8%) пацієнтів контрольної. На нудоту/блювоту різної інтенсивності скаржилися 12 (46,2%) пацієнтів основної групи і 8 (33,3%) пацієнтів контрольної.

Діарея спостерігалася у 5 (19,2%) пацієнтів основної групи і у 4 (16,7%) пацієнтів контрольної.

Гепатотоксичність виявлялася переважно у вигляді підвищення трансаміназ. Підвищення рівня АЛТ і АСТ відповідно до 1-2-го ступеню токсичності спостерігалася у 8 (30,8%) пацієнтів основної групи і у 6 (25,0%) пацієнтів контрольної, у 1 (3,8%) пацієнта основної групи зафіксовано підвищення трансаміназ відповідно до 3-го ступеню токсичності. Підвищення білірубину спостерігалася у 2 (7,7%) пацієнтів основної групи і у 2 (8,3%) пацієнтів контрольної.

Нейротоксичність 1-го ступеню (порушення сну) - у 1 (3,8%) пацієнта основної та у 3 (12,5%) пацієнтів контрольної, 3-го ступеню у 1 (3,8%) пацієнта основної групи.

Кардіотоксичність 1-2-го ступеню (за даними ЕКГ) спостерігалася у 6 (23,1%) пацієнтів основної групи і у 3 (12,5%) пацієнтів контрольної, 3-го ступеню – у 1 (4,2%) пацієнта контрольної групи. Порушення серцевого ритму 1-2-го ступеню у 2 (7,7%) пацієнтів основної групи і у 4 (16,7%) пацієнтів контрольної.

Частота виявлення й процентне співвідношення негематологічної токсичності хіміотерапії в групах наведені у табл. 15.4.4.7.1.

Таблиця 15.4.4.7.1 – Аналіз негематологічної токсичності хіміотерапії в групах

Параметр	Ступінь токсичності	Основна група n=26		Контрольна група n=24		Р-значення*
		n	%	n	%	
Закреп	1	5	19,2	6	25,5	0,290
	2	11	42,3	5	20,8	
	3	0	0	0	0	
Нудота/блювота	1	9	34,6	6	25,5	0,782
	2	2	7,7	1	4,2	
	3	1	3,8	1	4,2	
Діарея	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	
Білірубін	1	2	7,7	1	4,2	0,797
	2	0	0	1	4,2	
	3	0	0	0	0	

Параметр	Ступінь токсичності	Основна група n=26		Контрольна група n=24		P-значення*
		n	%	n	%	
Нейротоксичність	1	1	3,8	3	12,5	0,340
	2	0	0	0	0	
	3	1	3,8	0	0	
Кардіотоксичність	1	3	11,5	2	8,3	0,746
	2	3	11,5	1	4,2	
	3	0	0	1	4,2	
Порушення серцевого ритму	1	1	3,8	4	16,7	0,182
	2	1	3,8	0	0	
	3	0	0	0	0	

* Аналіз зроблений за допомогою точного критерію Фішера. Висновок зроблено при рівні значущості 0,05.

Висновок.

На підставі результатів статистичного аналізу, наведеного у табл. 15.4.4.7.1, можна зробити висновок, що не виявлено статистично значущих відмінностей між групами за частотою негематологічної токсичності ХТ за шкалою CTC NCIC.

Підсумовуючи вищезазначене, можна стверджувати, що загальний профіль токсичності для групи пацієнтів, які отримували на фоні ХТ препарату, що досліджували Доновіт-ВС, статистично значуще не відрізнявся від групи, що отримувала тільки ХТ.

15.5 Оцінка якості життя за опитувальником EORTC QLQ-C30

Визначення якості життя – є одним з важливих критеріїв оцінки ефективності лікування в онкології. В даному дослідженні, для оцінки використовувалася Анкета оцінки якості життя Європейської організації дослідження та лікування раку EORTC QLQ-C30 (Додаток В).

Рівень якості життя оцінювався у всіх хворих до початку проведення хіміотерапії, потім, на кожному візиті, починаючи з Візиту 3.

Нами були проаналізована шкала якості життя QL2, яка формується на основі двох шкал (шкала «якості життя» і шкала «загального статусу здоров'я») опитувальника EORTC QLQ-C30. Максимально можлива сума балів, яку можна набрати по кожній з шкал, становить 7 балів. Згідно правилам обробки даних

анкети EORTC QLQ-C30 спочатку розраховується середнє арифметичне («сирі бали» - RawScore = RS) відповідної шкали за формулою:

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

де: n – кількість запитань для певної шкали

$I_1 \dots I_n$ – відповіді на кожне запитання.

Далі для шкали симптомів і шкали загального статусу здоров'я (QL2) оцінюється кількість балів (Score) за формулою:

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

де range – діапазон шкали (для шкали QL2 = 6).

Результати описового аналізу динаміки оцінок загального статусу здоров'я за шкалою QL2 наведено у табл. 15.5.1 для основної групи і в табл. 15.5.2 для контрольної. Графічна інтерпретація динаміки наведена на рис. 15.5.1.

Таблиця 15.5.1 – Динаміка оцінок загального статусу здоров'я за шкалою QL2 в основній групі

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

Таблиця 15.5.2 – Динаміка оцінок загального статусу здоров'я за шкалою QL2 в контрольній групі

Показник	Візит	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
QL2, бали	Візит 1 (скринінг)	29	66,67	66,67	16,67	33,33	100,00
	Візит 3 (день 90)	29	61,49	66,67	19,72	16,67	100,00
	Візит 4 (день 180)	21	59,92	66,67	22,15	16,67	100,00
	Візит 5 (день 270)	12	64,58	66,67	25,16	16,67	100,00
	Візит 6 (день 360)	9	79,63	83,33	16,20	50,00	100,00

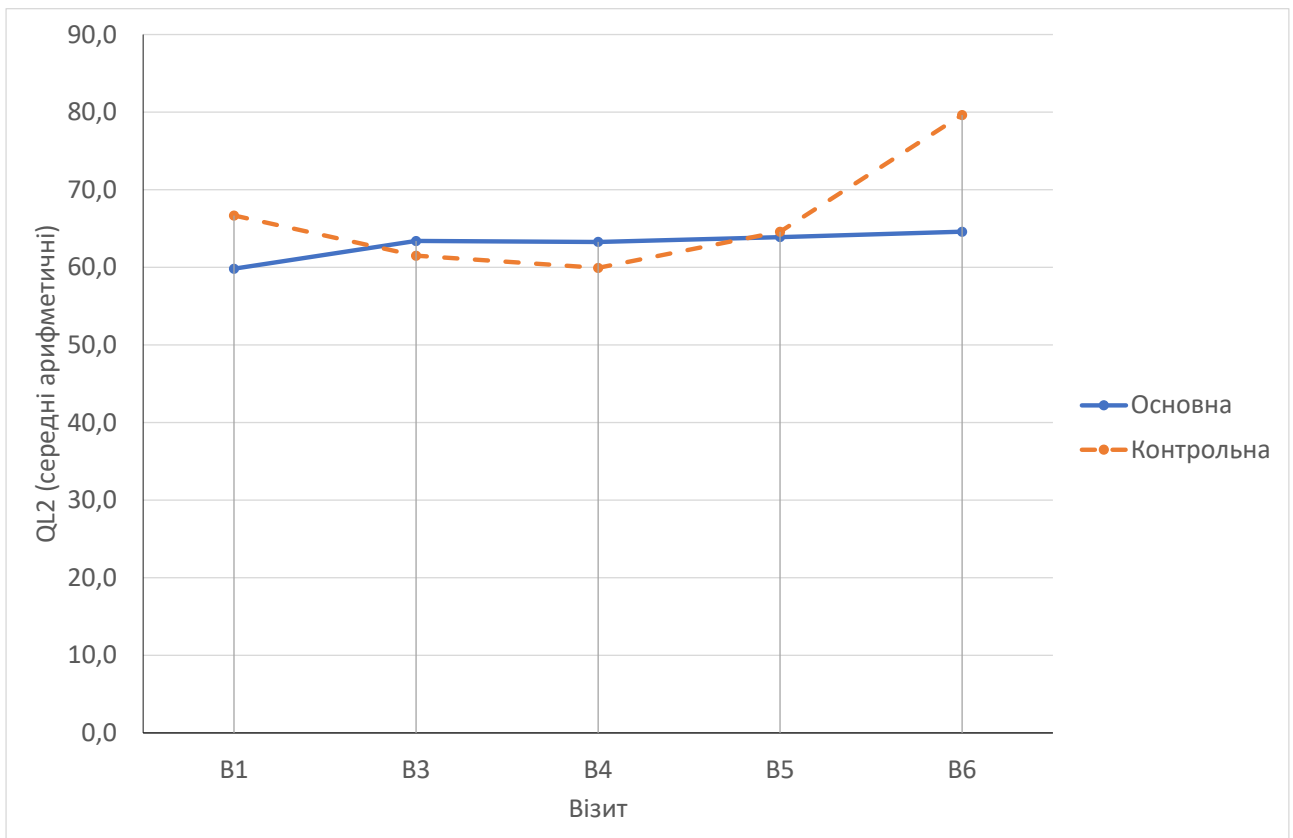


Рис. 5.5.1 – Графічна інтерпретація динаміки оцінок загального статусу здоров'я за шкалою QL2 в групах (середнє арифметичне)

Як видно з рис. 5.5.1, динаміка оцінок якості життя за шкалою QL2 опитувальника EORTC QLQ-C30 в процесі лікування була незначною в обох групах. Однак, оцінюючи динаміку оцінок якості життя за шкалою QL2 потрібно брати до уваги те, що, по-перше, не усі дані на певних візитах були розподілені нормально (Додаток Г, табл. Г.11), по-друге, на ці показники впливали курси ХТ, кількість яких у різних пацієнтів була різною, а, по-третє, кількість пацієнтів на візитах також постійно змінювалася, причому, у контрольній групі вибуло пацієнтів більше ніж в основній. Тому оцінки динаміки якості життя мають приблизний характер.

Для оцінки відмінностей між групами на візитах B3, B4, B5 та B6 було проведено їх порівняння за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA). Це пов'язано з тим, що вихідна однорідність груп могла бути порушена через вибування пацієнтів в процесі дослідження і, шляхом введення в модель коваріаційного аналізу вихідних значень в якості коваріата, відбувалася інформаційна корекція вихідної неоднорідності.

Модель коваріаційного аналізу була наступною: залежна змінна – значення показника, що аналізується, на відповідному візиті (В3 – В6); фактор «група» – фіксований {рівні: «основна» і «контрольна»}; коваріата – значення відповідного показника на момент включення в дослідження з наступним застосуванням контрастного аналізу для порівняння груп (прості контрасти; рівень «контрольна» = референтний). Результати аналізу наведено у Додатку Г, табл. Г.4. Результати перевірки нормальності розподілу залишків ANCOVA наведено у Додатку Г, табл. Г.5. Для тих залежних змінних, залишки яких були розподілені не нормально, було проведено ANCOVA на рангах (Додаток Г, табл. Г.6). Результати контрастного аналізу наведено в табл. 15.5.3.

Таблиця 15.5.3 – Результати порівняння груп за оцінками якості життя за шкалою QL2 на візитах В2, В3, В4 та В5 з використанням простих контрастів

Параметр	Контрасти	Оцінка контрасту	Значення за гіпотезою	Різниця (оцінене - гіпотеза)	Стд. помилка	р-значення
QL2 для В3	«основна» відносно «контрольна»	4,686	0	4,686	5,221	0,373
QL2 для В4	«основна» відносно «контрольна»	6,1	0	6,1	6,187	0,329
QL2 для В5	«основна» відносно «контрольна»	-2,466	0	-2,466	9,217	0,791
QL2 для В6	«основна» відносно «контрольна»	-13,267	0	-13,267	7,736	0,098

* Цей контраст є статистично істотним при рівні значущості 0,05.

Висновки.

1. Динаміка оцінок якості життя в процесі дослідження, за шкалою QL2 опитувальника EORTC QLQ-C30, була незначущою в обох групах. Деяке збільшення середніх значень у контрольній групі на останньому візиті було пов'язане з тим, що у цій групі в оцінку було включено лише 9 пацієнтів (пацієнти з поганими оцінками якості життя вибули), в той час як у основній групі – 20 пацієнтів (частина пацієнтів з поганими оцінками якості життя ще була присутня на останньому візиті).

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

2. В результаті проведеного аналізу не було виявлено статистично значущих відмінностей оцінок якості життя за шкалою QL2 опитувальника EORTC QLQ-C30 між групами на жодному з візитів.

15.6 Оцінка загального стану пацієнтів за шкалою ECOG

Загальний стан пацієнта за шкалою ECOG оцінювався на скринінгу (В1) та на візитах В3, В4, В5 і В6. Результати порівняльного аналізу динаміки оцінок стану пацієнта за зазначеною шкалою, наведено у табл. 15.6.1 для основної групи і в табл. 15.6.2 для контрольної групи. Графічна інтерпретація динаміки наведена на рис. 15.6.1.

Таблиця 15.6.1 – Результати аналізу динаміки оцінок стану пацієнта за шкалою ECOG в основній групі

Показник	Візит	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
ECOG, бали	Візит 1 (скринінг)	28	0,96	1	0,331	0	2
	Візит 3 (день 90)	28	0,86	1	0,705	0	2
	Візит 4 (день 180)	27	0,93	1	0,675	0	2
	Візит 5 (день 270)	24	1,04	1	0,999	0	4
	Візит 6 (день 360)	20	0,75	1	0,639	0	2

Таблиця 15.6.2 – Результати аналізу динаміки оцінок стану пацієнта за шкалою ECOG в контрольній групі

Показник	Візит	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
ECOG, бали	Візит 1 (скринінг)	29	0,79	1	0,620	0	2
	Візит 3 (день 90)	29	1,00	1	0,655	0	2
	Візит 4 (день 180)	21	1,00	1	0,632	0	2
	Візит 5 (день 270)	12	0,83	1	0,937	0	3
	Візит 6 (день 360)	9	0,33	0	0,500	0	1

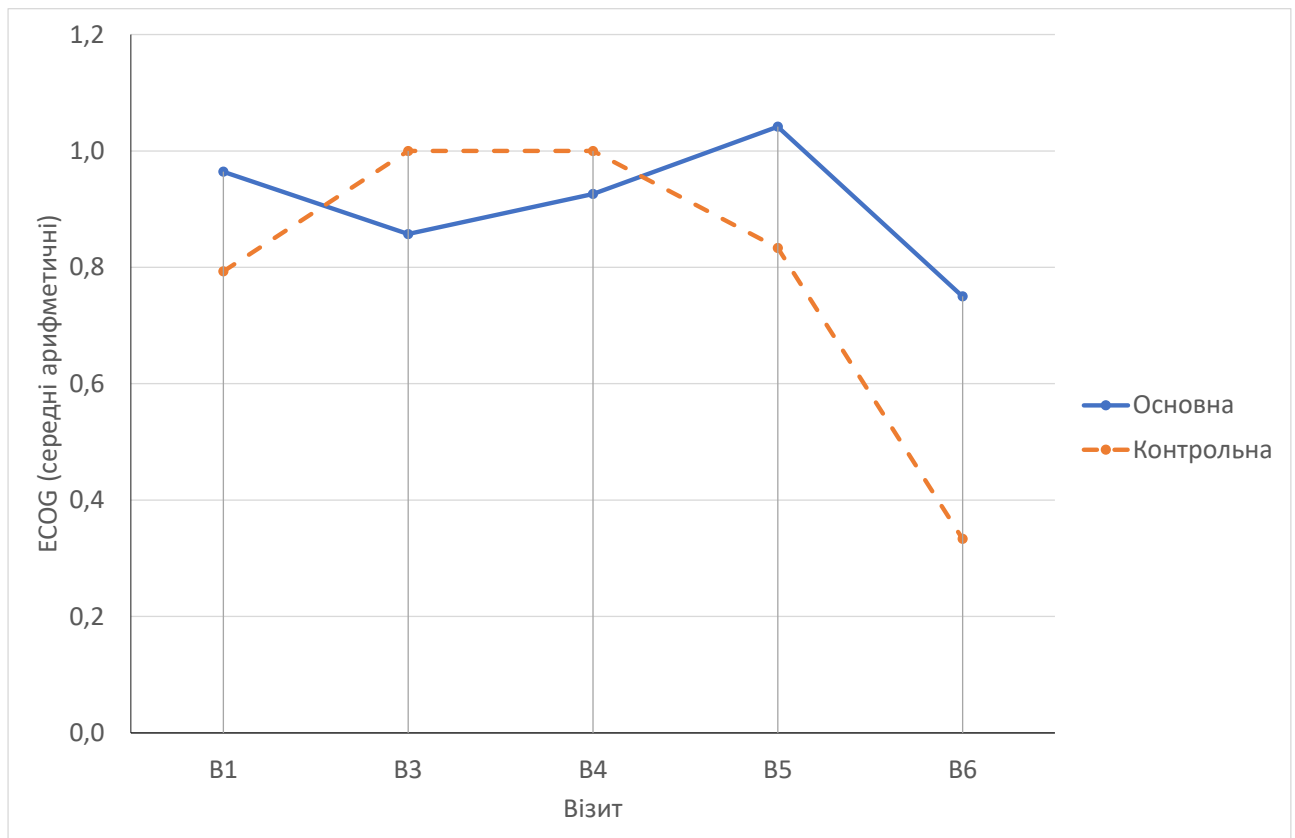


Рис. 15.6.1 – Графічна інтерпретація динаміки оцінок стану пацієнтів за шкалою ECOG в групах (середнє арифметичне)

Як видно з рис. 15.6.1 оцінки стану пацієнтів за шкалою ECOG на останніх візитах (B4 та B5) зменшувалися менш виражено в основній групі в порівнянні з контрольною групою.

Однак, оцінюючи динаміку оцінок стану пацієнтів за ECOG потрібно брати до уваги те, що, по-перше, не усі дані на певних візитах були розподілені нормально (Додаток Г, табл. Г.11), по-друге, на ці показники впливали курси ХТ, кількість яких у різних пацієнтів була різною, а, по-третє, кількість пацієнтів на візитах також постійно змінювалася, причому, у контрольній групі вибуло пацієнтів більше ніж в основній. Тому оцінки динаміки стану пацієнтів за ECOG мають приблизний характер.

Для оцінки відмінностей між групами на візитах B3, B4, B5 та B6 було проведено їх порівняння за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA). Це пов'язано з тим, що вихідна однорідність груп могла бути порушена через вибування пацієнтів в процесі дослідження і, шляхом введення в модель коваріаційного аналізу вихідних значень в якості коваріата, відбувалася інформаційна корекція вихідної неоднорідності.

Модель коваріаційного аналізу була наступною: залежна змінна – значення показника, що аналізується, на відповідному візиті (В3 – В6); фактор «група» – фіксований {рівні: «основна» і «контрольна»}; коваріата – значення відповідного показника на момент включення в дослідження з наступним застосуванням контрастного аналізу для порівняння груп (прості контрасти; рівень «контрольна» = референтний). Результати аналізу наведено у Додатку Г, табл. Г.4. Результати перевірки нормальності розподілу залишків ANCOVA наведено у Додатку Г, табл. Г.5. Для тих залежних змінних, залишки яких були розподілені не нормально, було проведено ANCOVA на рангах (Додаток Г, табл. Г.6). Результати контрастного аналізу наведено в табл. 15.6.3.

Таблиця 15.6.3 – Результати порівняння груп за оцінками якості життя за шкалою QL2 на візитах В3, В4, В5 та В6 з використанням простих контрастів

Параметр	Контрасти	Оцінка контрасту	Значення за гіпотезою	Різниця (оцінене - гіпотеза)	Стд. помилка	р-значення*
Ранги «ECOG для В3»	«основна» відносно «контрольна»	-4,587	0	-4,587	3,933	0,249
Ранги «ECOG для В4»	«основна» відносно «контрольна»	-3,462	0	-3,462	3,654	0,349
Ранги «ECOG для В5»	«основна» відносно «контрольна»	2,987	0	2,987	3,57	0,409
ECOG для В6	«основна» відносно «контрольна»	0,432	0	0,432	0,249	0,094

* Цей контраст є статистично істотним при рівні значущості 0,05.

Висновки.

1. Динаміка оцінок стану пацієнтів за ECOG була неістотною в обох групах. Деяке зменшення середніх значень у контрольній групі на візитах В5 та В6 було пов'язане з тим, що у цій групі в оцінку було включено лише 9 пацієнтів, в той час як у основній групі – 20 пацієнтів.

2. В результаті статистичного аналізу не було виявлено статистично значущих відмінностей оцінок стану пацієнтів за шкалою ECOG між групами на жодному з візитів.

15.7 Висновок щодо перевищуючої ефективності

Висновок щодо перевищуючої ефективності терапії, що включає препарат, що досліджували Доновіт-ВС (основна група), який застосовується на тлі базисної ХТ, в порівнянні з базисною ХТ без препарату було зроблено на підставі наявності статистично значущих відмінностей між групами за головною змінною ефективності.

Головною змінною ефективності в даному дослідженні була загальна виживаність пацієнтів протягом 12 місяців від моменту включення в дане дослідження (дата підписання Інформованої згоди).

Аналіз за головною зміною в групах було зроблено з використанням методів виживаності (побудова кривих виживаності за методом Каплана-Мейєра та їх порівняння за допомогою логрангового критерію).

Результати порівняння кривих загальної однорічної (365-денної) виживаності в групах за допомогою логрангового критерію дозволяють констатувати, що однорічна загальна виживаність була статистично значимо вищою в основній групі в порівнянні з контрольною групою ($p = 0,030$), що дозволяє зробити висновок щодо перевищуючої ефективності терапії з застосуванням препарату Доновіт-ВС в порівнянні з терапією без застосування цього препарату.

15.8 Аналіз переносимості

Протягом дослідження було зареєстровано 42 ПР/ПЯ у 17 (56,7 %) пацієнтів основної групи (з застосуванням Доновіту- ВС) і 35 ПР/ПЯ у 10 (34,5 %) пацієнтів контрольної групи (без застосування Доновіту-ВС).

З них, в основній групі було зареєстровано 10 серйозних ПЯ/ПР у 8 (26,7 %) пацієнтів і в контрольній групі - 14 серйозних ПР/ПЯ у 3 (10,3 %) пацієнтів.

В даному дослідженні найчастіше зустрічалися наступні ПЯ/ПР: лейкопенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня трансаміназ; з боку шлунково-кишкового тракту, такі явища, як закреп і нудота/блювота. Практично усі ПЯ/ПР, зареєстровані в процесі дослідження, мали безпосередній зв'язок з перебігом основного захворювання і відповідали профілю токсичності хіміотерапевтичних препаратів, які застосовувалися.

У процесі дослідження, в групі пацієнтів, які приймали препарат, що досліджували не було зафіксовано алергічних і анафілактичних реакцій.

На підставі проведеного статистичного аналізу, можна зробити висновок, щодо відсутності негативного впливу препарату, що досліджували на показники гемодинаміки і температуру тіла, лабораторні показники загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, загального аналізу сечі і на показники ЕКГ.

Тільки у одному випадку (пацієнт № 60, чоловік, 51 р., основна група), на 3-й день після прийому Доновіту-ВС спостерігалось підвищення температури тіла, ймовірно пов'язане, з його застосуванням. Пацієнту було відмінено досліджуваний препарат і він був виведений з дослідження.

На підставі вищезазначеного можна вважати, що переносимість препарату Доновіт-ВС була хорошою у 96,3% пацієнтів.

Перелік серйозних ПР/ПЯ наведено у табл. 15.8.1. Підсумкові результати аналізу ПР/ПЯ в групах наведено у табл. 15.8.2. Результати аналізу частоти, з якою зустрічалися ПР/ПЯ, та їх частки у кожній із груп наведено у табл. 15.8.3 для основної групи та у табл. 15.8.4 для контрольної групи.

Таблиця 15.8.1 – Список серйозних ПЯ/ПР

РН	Група	Опис ПЯ/ПР	Дата початку	Дата завершення	Причинно-наслідковий зв'язок	Вжиті заходи	Категорії результату
2	Осн.	Лейкопенія	14.07.2017		не можливо оцінити	призначено лікування	Невідомо
11	Осн.	Тромбоцитопенія	01.02.201		відсутній	призначено лікування	Одуження без наслідків
12	Осн.	Підвищення АЛТ	01.11.2017		відсутній	призначено лікування	Без змін.
13	Осн.	Підвищення АЛТ	19.06.2017		відсутній	призначено лікування	Одуження з наслідками
18	Осн.	Підвищення АЛТ	07.03.2018		відсутній	призначено лікування	Без змін
18	Осн.	Підвищення АСТ	07.03.2018		відсутній	призначено лікування	Без змін
20	Кон тр.	Лейкопенія	10.01.2018		відсутній	призначено лікування	Без змін
21	Осн.	Тромбоцитопенія	10.10.2017		відсутній	призначено лікування	Без змін
27	Осн.	Тромбоемболія легеневої	16.11.2017		відсутній		Летальний випадок

РН	Група	Опис ПЯ/ПР	Дата початку	Дата завершення	Причинно-наслідковий зв'язок	Вжиті заходи	Категорії результату
		артерії					
39	Кон тр.	Підвищення АЛТ	28.08.2018		відсутній	призначено лікування	Без змін
39	Кон тр.	Підвищення АСТ	28.08.2018		відсутній	призначено лікування	Без змін
39	Кон тр.	Підвищення АЛТ	21.11.2018		відсутній	призначено лікування	Без змін
39	Кон тр.	Підвищення АСТ	21.11.2018		відсутній	призначено лікування	Без змін
41	Кон тр.	Тромбоцитопенія	09.08.2018	12.09.2018	відсутній	призначено лікування	Одуження без наслідків
41	Кон тр.	Лейкопенія	07.11.2018		відсутній	призначено лікування	Одуження без наслідків
41	Кон тр.	Підвищення АЛТ			відсутній	призначено лікування	Одуження без наслідків
41	Кон тр.	Підвищення АСТ			відсутній	призначено лікування	Одуження без наслідків
60	Осн.	Підвищення температури тіла	21.04.2019	23.04.2019	можливий	Призупинення прийому досліджуваного препарату	Одуження без наслідків
60	Осн.	Підвищення температури тіла	27.04.2019	28.04.2019	ймовірний	Відміна досліджуваного препарату	Одуження без наслідків

Таблиця 15.8.2 — Підсумкові результати аналізу ПР/ПЯ в групах

	Основна група n (%)	Контрольна група n (%)
Суб'єктів, оцінених для аналізу ПР/ПЯ	30	29
Кількість ПР/ПЯ	42	36

Пацієнти з ПР/ПЯ	17 (56,7)	10 (35,5)
Кількість серйозних ПР/ПЯ	10	14
Пацієнти з серйозними ПР/ПЯ	8 (26,7)	3 (10,3)
Пацієнти включені через ПР/ПЯ	1 (3,3)	0 (0,0)
Пацієнти, яким була зменшена доза через ПР/ПЯ	0 (0)	0 (0,0)

N = кількість пацієнтів за сукупності, що аналізується; n = кількість пацієнтів, що мали події;
В одному рядку пацієнти включалися лише один раз.

Таблиця 15.8.3 — Результати аналізу ПР/ПЯ для основної групи

Назва за РТ	ПР/ПЯ*		Пацієнти**	
	n	%	n	%
Всього	42	100	17	56,7
Лейкоцитопенія	8	19,0	5	16,7
Підвищення АЛТ	9	21,4	4	13,3
Підвищення АСТ	2	4,8	2	6,7
Підвищення креатиніну	2	4,8	1	3,3
Підвищення температури тіла	2	4,8	1	3,3
Тромболія легеневої артерії	1	2,4	1	3,3
Тромбоцитопенія	11	26,2	7	23,3

*42 = 100 % (N – Кількість ПР/ПЯ).
** 30 = 100 %, Можливе врахування пацієнтів декілька разів (n – кількість пацієнтів у групі (аналіз переносимості))

Таблиця 15.8.4 – Результати аналізу ПР/ПЯ для контрольної групи

Назва за РТ	ПР/ПЯ*		Пацієнти**	
	n	%	n	%
Всього	36	100	10	35,5
Закрепи	1	2,8	1	3,4
Лейкоцитопенія	10	27,8	4	13,8
Підвищення АЛТ	7	19,4	4	13,8
Підвищення АСТ	9	25,0	5	17,2
Підвищення креатиніну	3	8,3	1	3,4
Тромбоцитопенія	12	33,3	7	24,1

*36 = 100 % (N – Кількість ПР/ПЯ).
** 29 = 100 %, Можливе врахування пацієнтів декілька разів (n – кількість пацієнтів у групі (аналіз переносимості))

15.9 Обговорення результатів дослідження

Це відкрите, одноцентрове, рандомізоване, порівняльне, паралельне дослідження було проведено з 01.07.2016 р. по 27.02.2020 р. у відділі

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

ад'ювантних методів лікування при пухлинах ЦНС Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Протокол і матеріали клінічного дослідження були схвалені ЦОВВ (МОЗ України) і Комісією з питань етики ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», в якому проводилося дослідження. Дослідження проводилося згідно з Гельсінською декларацією, міжнародними принципами проведення клінічних досліджень (ICH GCP), чинним законодавством України, а також затвердженим Протоколом дослідження. Всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні до проведення будь-яких скринінгових процедур.

Метою даного дослідження була оцінка ефективності та переносимості препарату Доновіт-ВС, таблетки, виробництва ТОВ «Астрафарм», який застосовували у хворих на гліобластому на тлі хіміотерапії в порівнянні з групою хворих, які отримували тільки хіміотерапію.

В якості головної змінної ефективності була загальна виживаність пацієнтів на протязі 12 місяців від початку лікування.

В якості другорядних змінних були: однорічна виживаність без прогресування, медіана виживаності, ступінь проявів токсичності хіміотерапії за шкалою CTC NCIC, якість життя за шкалою Європейської організації з дослідження та лікування раку - EORTC - QLQ - C30.

Загальний план дослідження включав скринінг -3-7 днів, лікування і спостереження - 360 днів.

У дослідження включалися пацієнти обох статей у віці у віці від 18 до 65 років с гістологічне підтвердженням діагнозом: гліобластома, IV стадія анаплазії. В дослідження включалися пацієнти після хірургічної резекції або біопсії пухлини і курсу променевої терапії (загальна доза опромінення 60 Грей). Усі, включені в дослідження пацієнти, мали функціональний статус за шкалою ECOG від 0 до 2 балів і очікувану тривалість життя не менше 12 тижнів. Додаткові критерії включали: достатній резерв кісткового мозку (вміст лейкоцитів $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобіну $\geq 100 \text{ г/л}$), а також достатню функцію печінки і нирок (креатинін не перевищує верхню границю норми більше, ніж у 1,25 рази, АСТ, АЛТ не перевищують верхню межу норми більше ніж у 2,5 рази; загальний білірубін не перевищує верхню межу норми більше, ніж в 1,5 рази). Хворих не включали в дослідження у випадку будь-якого нестабільного терапевтичного або психіатричного стану, яке, на думку дослідника, могло порушити здатність пацієнта завершити

дослідження або перешкоджати участі в ньому. Не могли брати участь у дослідженні вагітні або жінки, які годують грудьми.

У дослідження було рандомізоване 60 пацієнтів, з них: 30 пацієнтів - в групу с призначенням препарату Доновіт-ВС (основна група) і 30 пацієнтів - в групу без призначення препарату Доновіт-ВС (контрольна група).

Досліджувані групи були порівняні за статтю та віком, клінічною симптоматикою, даними лабораторних досліджень, а також за всіма параметрами, що мали значення для оцінки ефективності та безпеки.

Пацієнтам основної і контрольної групи призначали хіміотерапію у відповідності до міжнародних стандартів лікування гліобластоми по одній з наступних схем:

1. Темозоломід у вигляді 6 циклів ад'ювантної терапії у дозі 150-200 мг/м² 1 раз на добу протягом 5 днів 28-денного циклу (5 днів - прийом темозоломїду 23 дні - без прийому препарату).
2. Ломустин 130 мг/м² per os одноразово кожні 4-6 тижнів. Курс – 12 місяців.
3. Схема PCV: прокарбазин + ломустин + вінкрисдин кожні 4-6 тижнів: 1-ий день - ломустин 130 мг/м² per os, 8-ї, 28-й дні – вінкрисдин 1,0 мг/м² внутрішньовенно. З 8-го по 22 день включно прокарбазин по 50 мг 2 рази на день per os.

Крім цього, пацієнти основної групи отримували препарат, що досліджували Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм» по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 12 місяців. Препарат призначали відразу після закінчення курсу променевої терапії, одночасно з призначенням ХТ.

В аналіз ефективності було включено 57 пацієнтів, з них: 28 пацієнтів основної групи і 29 пацієнтів контрольної. В аналіз ефективності не були включені пацієнти № 27 (розвиток ПЯ з летальним результатом через 2 місяці після Візиту 1 – тромбоемболія легеневої артерії), № 42 (помилкове включення в дослідження – не підтвердився діагноз «гліобластома») і № 60 (розвиток ПР на 3-й день після прийому досліджуваного препарату, яка потребувала його відміни).

В аналіз безпеки і переносимості було включено 59 пацієнтів, з них 29 пацієнтів основної групи, які отримували на тлі протипухлинної хіміотерапії препарат, що досліджували Доновіт-ВС і 30 пацієнтів контрольної групи, які отримували тільки хіміотерапію.

Підсумкові результати аналізу ефективності

Результати дослідження продемонстрували, що у пацієнтів, які отримували препарат Доновіт-ВС в комбінації з ХТ було досягнуто достовірне збільшення показників загальної однорічної виживаності і виживаності без прогресування.

Аналіз токсичного профілю ХТ, в цілому, не виявив значущих відмінностей між групами. Також, не було виявлено статистично достовірної різниці між групами, при аналізі якості життя за шкалою QL2 опитувальника EORTC QLQ-C30B і при аналізі стану пацієнтів за шкалою ECOG в процесі дослідження.

Оцінка ефективності за головною змінною.

1. Середнє арифметичне часу однорічної (365-денної) загальної виживаності (оцінка була обмежена найбільшим цензурованим часом виживання) становило 347,5 діб в основній групі і 309,45 діб в контрольній групі, що свідчить на користь перевищуючої ефективності лікування в основній групі.

За результатами порівняння кривих загальної однорічної (365-денної) виживаності в групах за допомогою логрангового критерію, однорічна виживаність в основній групі була статистично значимо вищою в порівнянні з контрольною групою ($p = 0,030$), що дозволяє зробити висновок щодо перевищуючої ефективності терапії з застосуванням препарату Доновіт-ВС в порівнянні з терапією без застосування цього препарату.

Оцінка ефективності за другорядними змінними:

1. Середнє арифметичне часу однорічної безрецидивної виживаності (оцінка була обмежена найбільшим цензурованим часом безрецидивного виживання, при умові 12-місячного спостереження) становило 11,5 міс в основній групі і 9,2 місяці в контрольній групі, що свідчить на користь перевищуючої ефективності лікування в основній групі.

2. Медіана однорічної безрецидивної виживаності в основній групі була відсутня, так як рецидив протягом дослідження розвився менше ніж у 50% пацієнтів основної групи, а в контрольній групі медіана безрецидивної виживаності становила 9 місяців.

3. За результатами порівняння кривих однорічної безрецидивної виживаності в групах за допомогою логрангового критерію, однорічна безрецидивна виживаність в основній групі була статистично значуще вищою в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$), що дозволяє зробити висновок щодо перевищуючої ефективності терапії з застосуванням препарату Доновіт-ВС в порівнянні з терапією без застосування цього препарату.

4. Загальна однорічна (365 діб) виживаність пацієнтів в основній групі склала 78,6 %, а в контрольній групі - 51,7 %. Формально, відмінності між групами є статистично незначущими ($p = 0,052$). Однак те, що різниця часток пацієнтів, що вижили [основна – контрольна] становить 26,8 %, свідчить на користь перевищуючої ефективності терапії з застосуванням препарату Доновіт-ВС в порівнянні з терапією без застосування цього препарату.

5. Безрецидивна однорічна виживаність пацієнтів в основній групі склала 75,0 %, а в контрольній групі - 34,5 %. Різниця часток [основна - контрольна] становила 40,5 %. Відмінності між групами статистично значущі ($p = 0,003$), що дозволяє зробити висновок щодо перевищуючої ефективності терапії з застосуванням препарату Доновіт-ВС в порівнянні з терапією без застосування цього препарату.

6. На підставі статистичного аналізу даних токсичності ХТ і безпеки проведеного лікування в групах, були отримані наступні дані:

- 1) Аналіз показників гемодинаміки показав відсутність суттєвих змін в процесі дослідження, в більшості випадків, в обох групах. Були відзначені незначні коливання АТ, ЧСС і температури тіла на різних етапах спостереження, однак вони не були клінічно значущими. Це свідчить про відсутність негативного впливу проведеної терапії на показники гемодинаміки і температуру тіла.
- 2) У пацієнтів обох груп в процесі дослідження відзначалося зниження рівня лейкоцитів і тромбоцитів. Дані зміни відповідали профілю токсичності хіміотерапевтичних препаратів, що застосовувались і свідчили про негативну дію ХТ на кровотворну систему.
- 3) Відмінності між групами за наявністю лейкоцитопенії та тромбоцитопенії були статистично незначущими на усіх візитах, хоча спостерігалася деяка

тенденція на Візиті 6 до меншої частки пацієнтів з лейкоцитопенією в основній групі 7 (35,0 %) в порівнянні з контрольною 5 (55,6 %). Однак, при інтерпретації цих результатів потрібно враховувати те, що на момент закінчення дослідження в аналіз було включено 20 пацієнтів основної групи, і лише 9 пацієнтів контрольної.

- 4) Відмінності між групами за гематологічними показниками були статистично незначущими на усіх візитах, що свідчить про відсутність негативного впливу препарату, що досліджувався на кровотворну систему.
- 5) У пацієнтів обох груп відзначалося підвищення рівнів АЛТ, АСТ та білірубіну загального на певних візитах, що було результатом впливу ХТ на гепатобіліарну систему.
- 6) Статистично значущих відмінностей між групами за лабораторними показниками біохімічного аналізу крові виявлено не було на жодному з візитів. Ті відмінності, що спостерігалися, були, як правило, пов'язані з вихідним станом хворих та отриманими перед візитами курсами ХТ.
- 7) Статистично значущих відмінностей між групами за відповідністю лабораторних показників біохімічного аналізу крові, що аналізувалися, нормі та відхиленням від неї, виявлено не було для жодного з показників на жодному з візитів.
- 8) Вищезазначене свідчить про відсутність негативного впливу препарату, що досліджувався на показники біохімічного аналізу крові.
- 9) За результатами аналізу лабораторних показників загального аналізу сечі не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами для жодного з показників на жодному з візитів, що свідчить про відсутність негативного впливу препарату, що досліджувався на показники загального аналізу сечі.
- 10) Відмінності між групами за патологією серцево-судинної системи, за даними ЕКГ, були статистично незначущими на кожному з візитів, що свідчить про відсутність негативного впливу препарату, що досліджувався на показники ЕКГ.
- 11) В процесі лікування, за даними ЕКГ, неспецифічні патологічні зміни були виявлені у 6 пацієнтів (21,4 %) основної групи і у 4 (13,8 %) пацієнтів контрольної, а відмінності між групами були статистично незначущими ($p = 0,504$). Порушення серцевого ритму 1-2-го ступеню токсичності спостерігалось у 2 (7,7%) пацієнтів основної групи і у 4 (16,7%) пацієнтів контрольної групи. Відмінності між групами також були статистично незначущими ($p = 0,670$).

- 12) Не було виявлено також статистично значущих відмінностей між групами за іншими параметрами негематологічної токсичності ХТ, такими, як гастроінтестинальна токсичність (закреп, нудота/блювота, діарея), її прояви відзначені у 20 (71,4%) пацієнтів основної групи і у 16 (55,2%) пацієнтів контрольної.
- 13) Підсумовуючи вищезазначене, можна стверджувати, що загальний профіль токсичності для групи пацієнтів, які отримували на фоні ХТ Доновіт-ВС, статистично значуще не відрізнявся від групи, що отримувала тільки ХТ.

7. Динаміка оцінок якості життя за шкалою QL2 опитувальника EORTC QLQ-C30 в процесі лікування була незначущою в обох групах. Деяке збільшення середніх значень у контрольній групі на останньому візиті було пов'язане з тим, що в контрольній групі пацієнти з поганими оцінками якості життя вибули, в той час як у основній групі частина пацієнтів з поганими оцінками якості життя ще були присутні на останньому візиті (в аналіз було включено 20 пацієнтів основної групи, і лише 9 пацієнтів контрольної).

8. В результаті статистичного аналізу оцінок стану пацієнтів за шкалою ECOG не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами на жодному з візитів.

Результати аналізу переносимості.

Протягом дослідження було зареєстровано 42 ПР/ПЯ у 17 (56,7 %) пацієнтів основної групи (з застосуванням Доновіту-ВС) і 35 ПР/ПЯ у 10 (34,5 %) пацієнтів контрольної групи (без застосування Доновіту-ВС).

З них, в основній групі було зареєстровано 10 серйозних ПЯ/ПР у 8 (26,7 %) пацієнтів і в контрольній групі - 14 серйозних ПР/ПЯ у 3 (10,3 %) пацієнтів.

В даному дослідженні найчастіше зустрічалися наступні ПЯ/ПР: лейкопенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня трансаміназ; з боку шлунково-кишкового тракту, такі явища, як закреп і нудота/блювота. Практично усі ПЯ/ПР, зареєстровані в процесі дослідження, мали безпосередній зв'язок з перебігом основного захворювання і відповідали профілю токсичності хіміотерапевтичних препаратів, які застосовувалися.

У процесі дослідження, в групі пацієнтів, що приймали препарат, що досліджувався не було зафіксовано алергічних і анафілактичних реакцій.

На підставі проведеного статистичного аналізу, можна зробити висновок, щодо відсутності негативного впливу препарату, що досліджувався на показники гемодинаміки і температуру тіла, лабораторні показники загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, загального аналізу сечі і на показники ЕКГ.

Тільки у одному випадку (пацієнт № 60, чоловік, 51 р., основна група) спостерігалось підвищення температури тіла, ймовірно пов'язане, з застосуванням досліджуваного препарату Доновіт-ВС. Пацієнту було відмінено Доновіт-ВС і він був виведений з дослідження.

На підставі вищезазначеного можна вважати, що переносимість препарату Доновіт-ВС була хорошою у 96,3% пацієнтів.

15.10 Висновки та рекомендації

1. Препарат Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм», що призначався по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 12 місяців на фоні ХТ, є ефективним засобом у лікуванні пацієнтів хворих на гліобластому.

2. На підставі аналізу даних клінічного дослідження було доведено перевищуючу ефективність лікування хворих на гліобластому в групі пацієнтів, що отримували на тлі протипухлинної ХТ препарат Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм», в порівнянні з групою пацієнтів, які отримували тільки ХТ. Це проявлялося у відношенні загальної однорічної виживаності пацієнтів та однорічної безрецидивної виживаності. Так, середнє арифметичне загальної однорічної виживаності становило 347,5 діб в основній групі і 309,45 в контрольній групі, відмінності між групами статистично значущі ($p = 0,030$). Середнє арифметичне однорічної безрецидивної виживаності становило 11,5 міс в основній групі і 9,2 місяці в контрольній групі, відмінності між групами статистично значущі ($p < 0,001$).

Загальна однорічна виживаність пацієнтів в основній групі склала 78,6 %, а в контрольній групі – 51,7 %. Різниця часток пацієнтів, що вижили становить 26,8 %. Безрецидивна однорічна виживаність пацієнтів в основній групі склала 75,0 %, а в контрольній групі – 34,5 %. Різниця часток становить 40,5 %, відмінності між групами статистично значущі ($p = 0,003$).

Вищезазначене дозволяє зробити висновок щодо перевищуючої ефективності терапії з застосуванням препарату Доновіт-ВС в порівнянні з терапією без застосування цього препарату у пацієнтів хворих на гліобластому.

3. Загальний профіль токсичності для групи пацієнтів, які отримували на тлі ХТ препарат Доновіт-ВС, статистично значуще не відрізнявся від групи, що отримувала тільки хіміотерапію.

4. Не було виявлено статистично значущих відмінностей оцінок якості життя за шкалою QL2 опитувальника EORTC QLQ-C30 і оцінок стану пацієнтів за шкалою ECOG між групами на жодному з візитів.

5. Отримані в процесі дослідження дані, свідчать про безпеку та добру переносимість препарату Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм», що призначається по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 12 місяців на тлі протипухлинної ХТ у пацієнтів хворих на гліобластому.

6. На підставі вищевикладеного, препарат Доновіт-ВС, таблетки виробництва ТОВ «Астрафарм», може бути рекомендований для медичного застосування у хворих на гліобластому в якості препарату супроводу при проведенні курсу ХТ. Рекомендована схема лікування: по 1 таблетки 3 рази на добу протягом 12 місяців.

16. СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

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.

Додаток А
Схема рандомізації

Таблиця А.1 - Схема рандомізації на 60 пацієнтів, які розподіляються у співвідношенні 1:1

Рандомізаційний номер	Випадкове число	Група
01	0,830996	Контрольна
02	0,792088	Основна
03	0,148496	Основна
04	0,797718	Контрольна
05	0,382219	Контрольна
06	0,969718	Контрольна
07	0,371711	Основна
08	0,109764	Контрольна
09	0,751012	Основна
10	0,198545	Основна
11	0,929615	Основна
12	0,952896	Основна
13	0,921078	Основна
14	0,839958	Контрольна
15	0,800542	Основна
16	0,204617	Контрольна
17	0,82241	Основна
18	0,416479	Основна
19	0,479426	Контрольна
20	0,192624	Контрольна
21	0,034415	Основна
22	0,502388	Основна
23	0,305927	Основна
24	0,710435	Контрольна
25	0,739038	Основна
26	0,864348	Контрольна
27	0,042558	Основна
28	0,283013	Контрольна
29	0,92389	Контрольна
30	0,852028	Основна
31	0,702807	Основна
32	0,682393	Основна
33	0,83537	Основна
34	0,038733	Контрольна
35	0,629264	Контрольна

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

Додаток 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	Визит 3	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 крови до 4 раз по 500 мл	III					
Необходимо перелив крови >	IV					

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

чем 4 раза по 500 мл						
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					
38°C-40°C	II					
Больше 40°C	III					
Повышение температуры со	IV					

снижением АД/коллапс						
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 сдвигиванием	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 жидкости	I					
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.

Додаток 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?				
11.	Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4

Звіт про клінічне дослідження

Код дослідження AF-DN-1/f .2/10.14. Версія протоколу № 1 від 14.03.2015

ДОДАТОК Г
Додаткові результати статистичного аналізу

Таблиця Г.1 – Результати перевірки нормальності розподілу даних, що описують пацієнтів, включених до РР-аналізу ефективності

Параметр	Статистика Шапіро-Уїлка	df	р-значення	Висновок щодо нормальності розподілу*
Вік, років	0,898	59	<0,001	Не нормальний
Маса тіла, кг	0,982	59	0,545	Нормальний
ІМТ, кг/м ²	0,974	59	0,250	Нормальний
ЕСОГ, бали	0,702	59	<0,001	Не нормальний
Лейкоцити, x 10 ⁹ кл/л	0,953	59	0,024	Нормальний
Нейтрофіли	0,974	59	0,241	Нормальний
Тромбоцити, x 10 ⁹ кл/л	0,936	59	0,004	Не нормальний
Гемоглобін, г/л	0,988	59	0,837	Нормальний
АЛТ, Од/л	0,964	59	0,076	Нормальний
АСТ, Од/л	0,849	59	<0,001	Не нормальний
Білірубін загальний, мкмоль/л	0,929	59	0,002	Не нормальний
Креатинін, мкмоль/л	0,972	59	0,185	Нормальний

* Зроблено при рівні значущості 0,01.

Таблиця Г.2 – Результати перевірки нормальності розподілу даних при перевірці вихідної однорідності груп та аналізі ефективності і переносимості

Параметр	Група	Статистика Шапіро-Уїлка	df	р-значення	Висновок щодо нормальності розподілу*
Вік	Основна	0,859	28	0,001	Не нормальний
	Контрольна	0,918	29	0,027	Нормальний
Зріст	Основна	0,976	28	0,737	Нормальний
	Контрольна	0,928	29	0,048	Нормальний
Маса тіла	Основна	0,979	28	0,832	Нормальний
	Контрольна	0,967	29	0,475	Нормальний
ІМТ	Основна	0,972	28	0,638	Нормальний
	Контрольна	0,935	29	0,074	Нормальний
ЕСОГ для візиту 1, бали	Основна	0,451	28	<0,001	Не нормальний

Параметр	Група	Статистика Шапіро-Уїлка	df	р-значення	Висновок щодо нормальності розподілу*
	Контрольна	0,770	29	<0,001	Не нормальний
Кількість курсів ХТ	Основна	0,950	28	0,196	Нормальний
	Контрольна	0,904	29	0,012	Нормальний
САТ для В1	Основна	0,879	28	0,004	Не нормальний
	Контрольна	0,934	29	0,069	Нормальний
ДАТ для В1	Основна	0,879	28	0,004	Не нормальний
	Контрольна	0,945	29	0,138	Нормальний
ЧСС для В1	Основна	0,933	28	0,072	Нормальний
	Контрольна	0,837	29	<0,001	Не нормальний
Температура тіла для В1	Основна	0,697	28	<0,001	Не нормальний
	Контрольна	0,530	29	<0,001	Не нормальний
Лейкоцити для В1	Основна	0,929	28	0,057	Нормальний
	Контрольна	0,926	29	0,042	Нормальний
Еритроцити для В1	Основна	0,974	28	0,702	Нормальний
	Контрольна	0,970	29	0,556	Нормальний
Гематокрит для В1	Основна	0,554	28	0,000	Не нормальний
	Контрольна	0,969	29	0,521	Нормальний
Гемоглобін для В1	Основна	0,971	28	0,609	Нормальний
	Контрольна	0,944	29	0,129	Нормальний
Тромбоцити для В1	Основна	0,913	28	0,024	Нормальний
	Контрольна	0,898	29	0,009	Не нормальний
Нейтрофіли для В1	Основна	0,959	28	0,327	Нормальний
	Контрольна	0,967	29	0,482	Нормальний
Лімфоцити для В1	Основна	0,950	28	0,197	Нормальний
	Контрольна	0,949	29	0,169	Нормальний
Моноцити для В1	Основна	0,872	28	0,003	Не нормальний
	Контрольна	0,888	29	0,005	Не нормальний
Еозинофіли для В1	Основна	0,823	28	0,000	Не нормальний
	Контрольна	0,406	29	0,000	Не нормальний
Базофіли для В1	Основна	0,433	28	0,000	Не нормальний
	Контрольна	0,412	29	0,000	Не нормальний
ШОЕ для В1	Основна	0,780	28	0,000	Не нормальний
	Контрольна	0,816	29	0,000	Не нормальний
АСТ для В1	Основна	0,905	28	0,015	Нормальний

Параметр	Група	Статистика Шапіро-Уїлка	df	p-значення	Висновок щодо нормальності розподілу*
	Контрольна	0,838	29	0,000	Не нормальний
АЛТ для В1	Основна	0,975	28	0,710	Нормальний
	Контрольна	0,942	29	0,115	Нормальний
Білірубін загальний для В1	Основна	0,907	28	0,017	Нормальний
	Контрольна	0,946	29	0,141	Нормальний
Білок загальний для В1	Основна	0,992	28	0,998	Нормальний
	Контрольна	0,912	29	0,019	Нормальний
Креатинін для В1	Основна	0,811	28	0,000	Не нормальний
	Контрольна	0,982	29	0,879	Нормальний
Глюкоза для В1	Основна	0,905	28	0,015	Нормальний
	Контрольна	0,838	29	0,000	Не нормальний
Питома вага для В1	Основна	0,841	28	0,001	Не нормальний
	Контрольна	0,970	29	0,571	Нормальний
pH для В1	Основна	0,188	28	0,000	Не нормальний
	Контрольна	0,572	29	0,000	Не нормальний
Білок у сечі для В1	Основна	0,188	28	0,000	Не нормальний
	Контрольна	0,412	29	0,000	Не нормальний
Лейкоцити у сечі для В1	Основна	0,854	28	0,001	Не нормальний
	Контрольна	0,419	29	0,000	Не нормальний
Еритроцити в сечі для В1	Основна	0,589	28	0,000	Не нормальний
	Контрольна	0,584	29	0,000	Не нормальний
Циліндри для В1	Основна	0,188	28	0,000	Не нормальний
	Контрольна	0,184	29	0,000	Не нормальний

Таблиця Г.3 — Додаткові рангові статистики, одержані при порівнянні груп

Змінна	Група	n	Середній ранг	Сума рангів
Вік	Основна	28	31,52	882,50
	Контрольна	29	26,57	770,50
	Всього	57		
ЕСОГ для В1	Основна	28	31,43	880
	Контрольна	29	26,66	773
	Всього	57		
САТ для В1	Основна	28	28,93	810,00
	Контрольна	29	29,07	843,00

Змінна	Група	n	Середній ранг	Сума рангів
	Всього	57		
ДАТ для В1	Основна	28	27,93	782,00
	Контрольна	29	30,03	871,00
	Всього	57		
ЧСС для В1	Основна	28	28,57	800,00
	Контрольна	29	29,41	853,00
	Всього	57		
Температура тіла для В1	Основна	28	28,64	802,00
	Контрольна	29	29,34	851,00
	Всього	57		
Гематокрит для В1	Основна	28	25,93	726,00
	Контрольна	29	31,97	927,00
	Всього	57		
Тромбоцити для В1	Основна	28	33,20	929,50
	Контрольна	29	24,95	723,50
	Всього	57		
Моноцити для В1	Основна	28	27,63	773,50
	Контрольна	29	30,33	879,50
	Всього	57		
Еозінофіли для В1	Основна	28	32,05	897,50
	Контрольна	29	26,05	755,50
	Всього	57		
Базофіли для В1	Основна	28	29,14	816,00
	Контрольна	29	28,86	837,00
	Всього	57		
ШОЕ для В1	Основна	28	29,95	838,50
	Контрольна	29	28,09	814,50
	Всього	57		
АСТ для В1	Основна	28	29,63	829,5
	Контрольна	29	28,4	823,5
	Всього	57		
Глюкоза для В1	Основна	28	29,34	821,5
	Контрольна	29	28,67	831,5
	Всього	57		
Питома вага для В1	Основна	28	29,00	812,00
	Контрольна	29	29,00	841,00
	Всього	57		

Змінна	Група	n	Середній ранг	Сума рангів
РФ для В1	Основна	28	25,39	711,00
	Контрольна	29	32,48	942,00
	Всього	57		
Білок в сечі для В1	Основна	28	27,52	770,50
	Контрольна	29	30,43	882,50
	Всього	57		
Лейкоцити в сечі для В1	Основна	28	29,43	824,00
	Контрольна	29	28,59	829,00
	Всього	57		
Еритроцити в сечі для В1	Основна	28	28,79	806,00
	Контрольна	29	29,21	847,00
	Всього	57		
Циліндри для В1	Основна	28	29,00	812,00
	Контрольна	29	29,00	841,00
	Всього	57		

Таблиця Г.4 – Результати порівняння груп на візитах за допомогою ANCOVA

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
Лейкоцити [В3]	Corrected Model	41,956 ^a	2	20,98	4,35	0,018
	Intercept	47,62	1	47,62	9,88	0,003
	Лейкоцити [В1]	41,94	1	41,94	8,70	0,005
	Група	0,15	1	0,15	0,03	0,860
	Помилка	260,28	54	4,82		
	Всього	1694,13	57			
	Corrected Total	302,24	56			
Лейкоцити [В4]	Corrected Model	17,837 ^a	2	8,92	0,93	0,403
	Intercept	77,45	1	77,45	8,06	0,007
	Лейкоцити [В1]	17,83	1	17,83	1,85	0,180
	Група	0,11	1	0,11	0,01	0,917
	Помилка	422,99	44	9,61		
	Всього	1694,19	47			
	Corrected Total	440,83	46			
Лейкоцити [В5]	Corrected Model	,182 ^a	2	0,09	0,01	0,985
	Intercept	138,00	1	138,00	22,34	0,000
	Лейкоцити [В1]	0,01	1	0,01	0,00	0,965
	Група	0,18	1	0,18	0,03	0,866

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
	Помилка	203,85	33	6,18		
	Всього	1184,77	36			
	Corrected Total	204,04	35			
Лейкоцити [B6]	Corrected Model	9,433 ^a	2	4,72	1,05	0,363
	Intercept	71,86	1	71,86	16,07	0,000
	Лейкоцити [B1]	1,85	1	1,85	0,41	0,525
	Група	8,47	1	8,47	1,89	0,180
	Помилка	116,25	26	4,47		
	Всього	783,33	29			
	Corrected Total	125,69	28			
Гемоглобін [B3]	Corrected Model	1991,329 ^a	2	995,66	5,38	0,007
	Intercept	4419,49	1	4419,49	23,87	0,000
	Гемоглобін [B1]	1878,72	1	1878,72	10,15	0,002
	Група	60,52	1	60,52	0,33	0,570
	Помилка	10000,04	54	185,19		
	Всього	1049197,00	57			
	Corrected Total	11991,37	56			
Гемоглобін [B4]	Corrected Model	4682,326 ^a	2	2341,16	10,02	0,000
	Intercept	1208,04	1	1208,04	5,17	0,028
	Гемоглобін [B1]	4033,65	1	4033,65	17,26	0,000
	Група	221,58	1	221,58	0,95	0,335
	Помилка	10281,08	44	233,66		
	Всього	830463,00	47			
	Corrected Total	14963,40	46			
Гемоглобін [B5]	Corrected Model	6087,469 ^a	2	3043,73	10,93	0,000
	Intercept	174,80	1	174,80	0,63	0,434
	Гемоглобін [B1]	5807,41	1	5807,41	20,86	0,000
	Група	26,23	1	26,23	0,09	0,761
	Помилка	9186,17	33	278,37		
	Всього	635955,00	36			
	Corrected Total	15273,64	35			
Гемоглобін [B6]	Corrected Model	1424,736 ^a	2	712,37	2,02	0,153
	Intercept	1295,22	1	1295,22	3,67	0,067
	Гемоглобін [B1]	1400,59	1	1400,59	3,97	0,057
	Група	5,79	1	5,79	0,02	0,899
	Помилка	9182,71	26	353,18		

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
	Всього	484720,00	29			
	Corrected Total	10607,45	28			
Тромбоцити [B3]	Corrected Model	9556,169a	2	4778,08	1,29	0,283
	Intercept	61599,80	1	61599,80	16,67	0,000
	Тромбоцити [B1]	9297,07	1	9297,07	2,52	0,119
	Група	1276,37	1	1276,37	0,35	0,559
	Помилка	199578,08	54	3695,89		
	Всього	1905068,00	57			
	Corrected Total	209134,25	56			
Тромбоцити [B4]	Corrected Model	10858,020 ^a	2	5429,01	1,97	0,151
	Intercept	30478,10	1	30478,10	11,08	0,002
	Тромбоцити [B1]	10305,64	1	10305,64	3,75	0,059
	Група	1945,01	1	1945,01	0,71	0,405
	Помилка	121047,90	44	2751,09		
	Всього	1335746,00	47			
	Corrected Total	131905,91	46			
Тромбоцити [B5]	Corrected Model	54074,998a	2	27037,50	11,96	0,000
	Intercept	6250,35	1	6250,35	2,77	0,106
	Тромбоцити [B1]	35578,94	1	35578,94	15,74	0,000
	Група	7966,10	1	7966,10	3,52	0,069
	Помилка	74587,97	33	2260,24		
	Всього	1150447,00	36			
	Corrected Total	128662,97	35			
Тромбоцити [B6]	Corrected Model	22538,385a	2	11269,19	2,67	0,088
	Intercept	23623,27	1	23623,27	5,60	0,026
	Тромбоцити [B1]	14627,76	1	14627,76	3,47	0,074
	Група	1935,44	1	1935,44	0,46	0,504
	Помилка	109688,44	26	4218,79		
	Всього	1142218,00	29			
	Corrected Total	132226,83	28			
Еритроцити [B3]	Corrected Model	4,673 ^a	2	2,34	10,02	0,000
	Intercept	1,75	1	1,75	7,51	0,008
	Еритроцити [B1]	4,17	1	4,17	17,87	0,000
	Група	0,44	1	0,44	1,88	0,176
	Помилка	12,59	54	0,23		
	Всього	1106,66	57			

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	p-значення
	Corrected Total	17,26	56			
Еритроцити [B4]	Corrected Model	4,891 ^a	2	2,45	6,59	0,003
	Intercept	1,07	1	1,07	2,88	0,097
	Еритроцити [B1]	4,19	1	4,19	11,30	0,002
	Група	0,39	1	0,39	1,06	0,309
	Помилка	16,33	44	0,37		
	Всього	870,84	47			
	Corrected Total	21,22	46			
Еритроцити [B5]	Corrected Model	4,581 ^a	2	2,29	5,44	0,009
	Intercept	0,30	1	0,30	0,72	0,403
	Еритроцити [B1]	4,31	1	4,31	10,23	0,003
	Група	0,20	1	0,20	0,47	0,499
	Помилка	13,89	33	0,42		
	Всього	665,41	36			
	Corrected Total	18,47	35			
Еритроцити [B6]	Corrected Model	3,866 ^a	2	1,93	4,26	0,025
	Intercept	0,12	1	0,12	0,27	0,605
	Еритроцити [B1]	3,84	1	3,84	8,45	0,007
	Група	0,00	1	0,00	0,00	0,999
	Помилка	11,81	26	0,45		
	Всього	535,08	29			
	Corrected Total	15,67	28			
Нейтрофіли [B3]	Corrected Model	1440,643 ^a	2	720,32	9,11	0,000
	Intercept	1688,44	1	1688,44	21,35	0,000
	Нейтрофіли [B1]	1105,06	1	1105,06	13,98	0,000
	Група	401,88	1	401,88	5,08	0,028
	Помилка	4269,59	54	79,07		
	Всього	258417,29	57			
	Corrected Total	5710,24	56			
Нейтрофіли [B4]	Corrected Model	546,321 ^a	2	273,16	3,24	0,049
	Intercept	1958,81	1	1958,81	23,24	0,000
	Нейтрофіли [B1]	536,48	1	536,48	6,37	0,015
	Група	10,58	1	10,58	0,13	0,725
	Помилка	3707,82	44	84,27		
	Всього	211953,62	47			
	Corrected Total	4254,14	46			

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
Нейтрофіли [B5]	Corrected Model	728,718 ^a	2	364,36	1,96	0,158
	Intercept	1631,07	1	1631,07	8,75	0,006
	Нейтрофіли [B1]	594,24	1	594,24	3,19	0,083
	Група	176,64	1	176,64	0,95	0,337
	Помилка	6149,66	33	186,35		
	Всього	176292,94	36			
	Corrected Total	6878,38	35			
Нейтрофіли [B6]	Corrected Model	367,824 ^a	2	183,91	1,10	0,348
	Intercept	1881,12	1	1881,12	11,23	0,002
	Нейтрофіли [B1]	105,04	1	105,04	0,63	0,436
	Група	335,54	1	335,54	2,00	0,169
	Помилка	4353,64	26	167,45		
	Всього	133819,33	29			
	Corrected Total	4721,47	28			
Лімфоцити [B3]	Corrected Model	1763,785 ^a	2	881,89	15,03	0,000
	Intercept	1374,32	1	1374,32	23,43	0,000
	Лімфоцити [B1]	1511,27	1	1511,27	25,76	0,000
	Група	235,25	1	235,25	4,01	0,050
	Помилка	3167,90	54	58,66		
	Всього	41548,49	57			
	Corrected Total	4931,68	56			
Лімфоцити [B4]	Corrected Model	433,224 ^a	2	216,61	2,59	0,087
	Intercept	2296,21	1	2296,21	27,43	0,000
	Лімфоцити [B1]	385,16	1	385,16	4,60	0,037
	Група	71,48	1	71,48	0,85	0,360
	Помилка	3682,76	44	83,70		
	Всього	33887,31	47			
	Corrected Total	4115,98	46			
Лімфоцити [B5]	Corrected Model	466,722 ^a	2	233,36	2,11	0,137
	Intercept	1680,54	1	1680,54	15,21	0,000
	Лімфоцити [B1]	255,57	1	255,57	2,31	0,138
	Група	214,28	1	214,28	1,94	0,173
	Помилка	3645,73	33	110,48		
	Всього	22758,35	36			
	Corrected Total	4112,45	35			
Лімфоцити	Corrected Model	376,404 ^a	2	188,20	1,76	0,191

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
[B6]	Intercept	1904,43	1	1904,43	17,84	0,000
	Лімфоцити [B1]	159,40	1	159,40	1,49	0,233
	Група	292,58	1	292,58	2,74	0,110
	Помилка	2775,98	26	106,77		
	Всього	21277,38	29			
	Corrected Total	3152,38	28			
ШОЕ [B3]	Corrected Model	1132,403a	2	566,20	9,41	0,000
	Intercept	1006,02	1	1006,02	16,71	0,000
	ШОЕ [B1]	941,31	1	941,31	15,64	0,000
	Група	211,40	1	211,40	3,51	0,066
	Помилка	3250,58	54	60,20		
	Всього	11727,00	57			
	Corrected Total	4382,98	56			
ШОЕ [B4]	Corrected Model	919,697 ^a	2	459,85	4,08	0,024
	Intercept	1135,99	1	1135,99	10,09	0,003
	ШОЕ [B1]	913,02	1	913,02	8,11	0,007
	Група	3,40	1	3,40	0,03	0,863
	Помилка	4955,71	44	112,63		
	Всього	12959,00	47			
	Corrected Total	5875,40	46			
ШОЕ [B5]	Corrected Model	507,818a	2	253,91	0,94	0,402
	Intercept	2299,48	1	2299,48	8,48	0,006
	ШОЕ [B1]	16,93	1	16,93	0,06	0,804
	Група	497,36	1	497,36	1,84	0,185
	Помилка	8943,82	33	271,03		
	Всього	16819,00	36			
	Corrected Total	9451,64	35			
ШОЕ [B6]	Corrected Model	96,859a	2	48,43	0,23	0,799
	Intercept	1694,29	1	1694,29	7,90	0,009
	ШОЕ [B1]	86,55	1	86,55	0,40	0,531
	Група	4,11	1	4,11	0,02	0,891
	Помилка	5577,14	26	214,51		
	Всього	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

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
	АСТ [B1]	158,24	1	158,24	0,85	0,360
	Група	575,03	1	575,03	3,10	0,084
	Помилка	10005,30	54	185,28		
	Всього	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
	Група	35,37	1	35,37	0,14	0,715
	Помилка	11522,33	44	261,87		
	Всього	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
	Група	117,41	1	117,41	0,37	0,549
	Помилка	10558,99	33	319,97		
	Всього	37670,16	36			
	Corrected Total	10708,52	35			
АСТ [B6]	Corrected Model	1476,473 ^a	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
	Група	1470,68	1	1470,68	2,72	0,111
	Помилка	13496,74	25	539,87		
	Всього	39470,18	28			
	Corrected Total	14973,21	27			
АЛТ [B3]	Corrected Model	1134,953 ^a	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
	Група	184,01	1	184,01	0,54	0,467
	Помилка	18549,88	54	343,52		
	Всього	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

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
	Група	175,74	1	175,74	0,20	0,659
	Помилка	39083,79	44	888,27		
	Всього	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
	Група	2341,76	1	2341,76	0,37	0,547
	Помилка	208992,74	33	6333,11		
	Всього	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
	Група	68,41	1	68,41	0,10	0,754
	Помилка	17059,10	25	682,36		
	Всього	55384,42	28			
	Corrected Total	17700,85	27			
Білірубін [B3]	Corrected Model	1348,161 ^a	2	674,08	8,90	0,000
	Intercept	139,05	1	139,05	1,84	0,181
	Білірубін [B1]	1317,06	1	1317,06	17,40	0,000
	Група	24,20	1	24,20	0,32	0,574
	Помилка	4088,47	54	75,71		
	Всього	19041,44	57			
	Corrected Total	5436,63	56			
Білірубін [B4]	Corrected Model	542,264a	2	271,13	7,60	0,001
	Intercept	166,07	1	166,07	4,66	0,036
	Білірубін [B1]	542,26	1	542,26	15,20	0,000
	Група	46,21	1	46,21	1,30	0,261
	Помилка	1569,87	44	35,68		
	Всього	10369,40	47			
	Corrected Total	2112,13	46			
Білірубін [B5]	Corrected Model	1065,136a	2	532,57	14,58	0,000
	Intercept	5,99	1	5,99	0,16	0,688
	Білірубін [B1]	988,50	1	988,50	27,06	0,000
	Група	16,36	1	16,36	0,45	0,508

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
	Помилка	1205,55	33	36,53		
	Всього	9069,51	36			
	Corrected Total	2270,69	35			
Білірубін [B6]	Corrected Model	216,491a	2	108,25	5,51	0,010
	Intercept	167,98	1	167,98	8,54	0,007
	Білірубін [B1]	195,32	1	195,32	9,93	0,004
	Група	0,19	1	0,19	0,01	0,924
	Помилка	491,56	25	19,66		
	Всього	5062,07	28			
	Corrected Total	708,05	27			
Креатинін [B3]	Corrected Model	3481,307a	2	1740,65	18,19	0,000
	Intercept	2733,20	1	2733,20	28,56	0,000
	Креатинін [B1]	3475,36	1	3475,36	36,31	0,000
	Група	82,02	1	82,02	0,86	0,359
	Помилка	5168,24	54	95,71		
	Всього	314448,52	57			
	Corrected Total	8649,55	56			
Креатинін [B4]	Corrected Model	2686,937 ^a	2	1343,47	5,61	0,007
	Intercept	2498,02	1	2498,02	10,43	0,002
	Креатинін [B1]	2570,19	1	2570,19	10,73	0,002
	Група	127,10	1	127,10	0,53	0,470
	Помилка	10540,65	44	239,56		
	Всього	273031,02	47			
	Corrected Total	13227,59	46			
Креатинін [B5]	Corrected Model	2773,824 ^a	2	1386,91	3,17	0,055
	Intercept	988,70	1	988,70	2,26	0,143
	Креатинін [B1]	2479,27	1	2479,27	5,66	0,023
	Група	100,14	1	100,14	0,23	0,636
	Помилка	14456,70	33	438,08		
	Всього	207834,08	36			
	Corrected Total	17230,53	35			
Креатинін [B5]	Corrected Model	2931,500 ^a	2	1465,75	3,26	0,055
	Intercept	318,14	1	318,14	0,71	0,408
	Креатинін [B1]	2920,89	1	2920,89	6,50	0,017
	Група	12,07	1	12,07	0,03	0,871
	Помилка	11242,65	25	449,71		

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	p-значення
	Всього	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
	Група	0,57	1	0,57	0,29	0,590
	Помилка	104,40	54	1,93		
	Всього	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
	Група	0,29	1	0,29	0,19	0,670
	Помилка	69,43	44	1,58		
	Всього	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
	Група	7,79	1	7,79	1,38	0,249
	Помилка	186,42	33	5,65		
	Всього	1681,00	36			
	Corrected Total	219,21	35			
Глюкоза [B6]	Corrected Model	13,929 ^a	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
	Група	0,08	1	0,08	0,09	0,761
	Помилка	20,82	25	0,83		
	Всього	898,33	28			
	Corrected Total	34,75	27			
Питома вага [B3]	Corrected Model	134,832 ^a	2	67,42	0,33	0,722
	Intercept	2451,56	1	2451,56	11,91	0,001
	Питома вага [B1]	56,75	1	56,75	0,28	0,602
	Група	86,91	1	86,91	0,42	0,519
	Помилка	11113,10	54	205,80		
	Всього	58768588,00	57			

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
	Corrected Total	11247,93	56			
Питома вага [B4]	Corrected Model	364,424a	2	182,21	3,24	0,049
	Intercept	1351,89	1	1351,89	24,03	0,000
	Питома вага [B1]	285,41	1	285,41	5,07	0,029
	Група	75,14	1	75,14	1,34	0,254
	Помилка	2475,79	44	56,27		
	Всього	48392970,00	47			
	Corrected Total	2840,21	46			
Питома вага [B5]	Corrected Model	438,894 ^a	2	219,45	4,37	0,021
	Intercept	937,13	1	937,13	18,65	0,000
	Питома вага [B1]	372,77	1	372,77	7,42	0,010
	Група	38,29	1	38,29	0,76	0,389
	Помилка	1658,11	33	50,25		
	Всього	37004986,00	36			
	Corrected Total	2097,00	35			
Питома вага [B6]	Corrected Model	336,506a	2	168,25	1,79	0,186
	Intercept	967,26	1	967,26	10,32	0,003
	Питома вага [B1]	250,51	1	250,51	2,67	0,114
	Група	62,85	1	62,85	0,67	0,420
	Помилка	2438,05	26	93,77		
	Всього	29958522,00	29			
	Corrected Total	2774,55	28			
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
	Група	0,02	1	0,02	0,03	0,860
	Помилка	25,04	54	0,46		
	Всього	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
	Група	0,08	1	0,08	0,31	0,581
	Помилка	11,84	44	0,27		
	Всього	1765,00	47			
	Corrected Total	12,47	46			

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
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
	Група	3,09	1	3,09	7,14	0,012
	Помилка	14,27	33	0,43		
	Всього	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	.	.	.
	Група	0,00	1	0,00	0,00	1,000
	Помилка	19,00	26	0,73		
	Всього	1202,00	28			
	Corrected Total	19,00	27			
Лейкоцити в сечі [B3]	Corrected Model	374,756a	2	187,38	1,57	0,218
	Intercept	718,55	1	718,55	6,00	0,018
	Лейкоцити в сечі [B1]	371,12	1	371,12	3,10	0,084
	Група	0,35	1	0,35	0,00	0,957
	Помилка	6464,75	54	119,72		
	Всього	8636,00	57			
	Corrected Total	6839,51	56			
Лейкоцити в сечі [B4]	Corrected Model	1290,909a	2	645,46	12,58	0,000
	Intercept	0,39	1	0,39	0,01	0,931
	Лейкоцити в сечі [B1]	1289,97	1	1289,97	25,15	0,000
	Група	16,65	1	16,65	0,33	0,572
	Помилка	2257,30	44	51,30		
	Всього	5065,00	47			
	Corrected Total	3548,21	46			
Лейкоцити в сечі [B5]	Corrected Model	22,486a	2	11,24	0,39	0,678
	Intercept	194,96	1	194,96	6,82	0,013
	Лейкоцити в сечі [B1]	2,43	1	2,43	0,09	0,773
	Група	22,41	1	22,41	0,78	0,383
	Помилка	944,07	33	28,61		
	Всього	1660,00	36			
	Corrected Total	966,56	35			
Лейкоцити в сечі [B5]	Corrected Model	4,449a	2	2,22	0,37	0,695

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
сечі [B6]	Intercept	174,49	1	174,49	28,90	0,000
	Лейкоцити в сечі [B1]	0,02	1	0,02	0,00	0,952
	Група	4,05	1	4,05	0,67	0,420
	Помилка	157,00	26	6,04		
	Всього	594,00	29			
	Corrected Total	161,45	28			
Еритроцити в сечі [B3]	Corrected Model	13,304a	2	6,65	1,10	0,342
	Intercept	24,44	1	24,44	4,02	0,050
	Еритроцити в сечі [B1]	4,73	1	4,73	0,78	0,382
	Група	7,41	1	7,41	1,22	0,274
	Помилка	328,06	54	6,08		
	Всього	387,00	57			
	Corrected Total	341,37	56			
Еритроцити в сечі [B4]	Corrected Model	2,291a	2	1,15	1,58	0,218
	Intercept	1,10	1	1,10	1,52	0,224
	Еритроцити в сечі [B1]	2,25	1	2,25	3,10	0,085
	Група	0,22	1	0,22	0,30	0,587
	Помилка	31,92	44	0,73		
	Всього	39,00	47			
	Corrected Total	34,21	46			
Еритроцити в сечі [B5]	Corrected Model	1,062a	2	0,53	0,75	0,479
	Intercept	1,48	1	1,48	2,10	0,156
	Еритроцити в сечі [B1]	0,38	1	0,38	0,54	0,467
	Група	0,86	1	0,86	1,22	0,277
	Помилка	23,24	33	0,70		
	Всього	29,00	36			
	Corrected Total	24,31	35			
Еритроцити в сечі [B6]	Corrected Model	17,783a	2	8,89	0,92	0,410
	Intercept	25,00	1	25,00	2,59	0,119
	Еритроцити в сечі [B1]	7,74	1	7,74	0,80	0,379
	Група	5,17	1	5,17	0,54	0,471
	Помилка	250,77	26	9,65		
	Всього	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

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
	QL2 [B1]	2119,71	1	2119,71	5,74	0,020
	Група	297,27	1	297,27	0,81	0,373
	Помилка	19929,33	54	369,06		
	Всього	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
	Група	408,88	1	408,88	0,97	0,329
	Помилка	18930,80	45	420,69		
	Всього	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
	Група	43,21	1	43,21	0,07	0,791
	Помилка	19911,27	33	603,37		
	Всього	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
	Група	997,68	1	997,68	2,94	0,098
	Помилка	8819,03	26	339,19		
	Всього	149513,89	29			
	Corrected Total	10431,03	28			
ECOG [B3]	Corrected Model	2,010 ^a	2	1,00	2,29	0,111
	Intercept	5,17	1	5,17	11,77	0,001
	ECOG [B1]	1,72	1	1,72	3,92	0,053
	Група	0,57	1	0,57	1,30	0,259
	Помилка	23,71	54	0,44		
	Всього	75,00	57			
	Corrected Total	25,72	56			
ECOG [B4]	Corrected Model	1,731a	2	0,87	2,14	0,129
	Intercept	3,79	1	3,79	9,38	0,004
	ECOG [B1]	1,67	1	1,67	4,12	0,048

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
	Група	0,35	1	0,35	0,87	0,355
	Помилка	18,19	45	0,40		
	Всього	64,00	48			
	Corrected Total	19,92	47			
ECOG [B5]	Corrected Model	1,186a	2	0,59	0,62	0,546
	Intercept	11,40	1	11,40	11,83	0,002
	ECOG [B1]	0,84	1	0,84	0,87	0,358
	Група	0,60	1	0,60	0,62	0,437
	Помилка	31,79	33	0,96		
	Всього	67,00	36			
	Corrected Total	32,97	35			
ECOG [B6]	Corrected Model	1,130a	2	0,57	1,52	0,239
	Intercept	2,47	1	2,47	6,63	0,016
	ECOG [B1]	0,05	1	0,05	0,14	0,711
	Група	1,13	1	1,13	3,02	0,094
	Помилка	9,70	26	0,37		
	Всього	22,00	29			
	Corrected Total	10,83	28			

Таблиця Г.5 – Результати перевірки нормальності залишків ANCOVA

Залежна змінна	Статистика Шапіро-Уїлка	df	р-значення	Висновок щодо нормальності розподілу*
Лейкоцити для В3	0,865	57	<0,001	Не нормальний
Лейкоцити для В4	0,835	47	<0,001	Не нормальний
Лейкоцити для В5	0,908	36	0,006	Не нормальний
Лейкоцити для В6	0,950	29	0,178	Нормальний
Гемоглобін для В3	0,983	57	0,590	Нормальний
Гемоглобін для В4	0,965	47	0,173	Нормальний
Гемоглобін для В5	0,981	36	0,769	Нормальний
Гемоглобін для В6	0,975	29	0,703	Нормальний
Тромбоцити для В3	0,985	57	0,707	Нормальний
Тромбоцити для В4	0,969	47	0,243	Нормальний
Тромбоцити для В5	0,987	36	0,939	Нормальний
Тромбоцити для В6	0,951	29	0,192	Нормальний
Еритроцити для В3	0,989	57	0,879	Нормальний

Залежна змінна	Статистика Шапіро-Уїлка	df	p-значення	Висновок щодо нормальності розподілу*
Еритроцити для В4	0,922	47	0,004	Не нормальний
Еритроцити для В5	0,979	36	0,721	Нормальний
Еритроцити для В6	0,973	29	0,644	Нормальний
Нейтрофіли для В3	0,988	57	0,842	Нормальний
Нейтрофіли для В4	0,923	47	0,004	Не нормальний
Нейтрофіли для В5	0,950	36	0,106	Нормальний
Нейтрофіли для В6	0,981	29	0,866	Нормальний
Лімфоцити для В3	0,974	57	0,252	Нормальний
Лімфоцити для В4	0,966	47	0,192	Нормальний
Лімфоцити для В5	0,947	36	0,086	Нормальний
Лімфоцити для В6	0,927	29	0,045	Нормальний
ШОЕ для В3	0,951	57	0,021	Нормальний
ШОЕ для В4	0,841	47	<0,001	Не нормальний
ШОЕ для В5	0,732	36	<0,001	Не нормальний
ШОЕ для В6	0,751	29	<0,001	Не нормальний
АСТ для В2	0,742	57	<0,001	Не нормальний
АСТ для В3	0,836	47	<0,001	Не нормальний
АСТ для В4	0,732	36	<0,001	Не нормальний
АСТ для В5	0,758	28	<0,001	Не нормальний
АЛТ для В2	0,856	57	<0,001	Не нормальний
АЛТ для В3	0,791	47	<0,001	Не нормальний
АЛТ для В4	0,609	36	<0,001	Не нормальний
АЛТ для В5	0,846	28	0,001	Не нормальний
Білірубін для В2	0,778	57	<0,001	Не нормальний
Білірубін для В3	0,915	47	0,002	Не нормальний
Білірубін для В4	0,967	36	0,339	Нормальний
Білірубін для В5	0,962	28	0,387	Нормальний
Креатинін для В2	0,985	57	0,709	Нормальний
Креатинін для В3	0,923	47	0,004	Не нормальний
Креатинін для В4	0,878	36	0,001	Не нормальний
Креатинін для В5	0,769	28	<0,001	Не нормальний
Глюкоза для В2	0,618	57	<0,001	Не нормальний
Глюкоза для В3	0,885	47	<0,001	Не нормальний
Глюкоза для В4	0,710	36	<0,001	Не нормальний
Глюкоза для В5	0,971	28	0,610	Нормальний

Залежна змінна	Статистика Шапіро-Уїлка	df	р-значення	Висновок щодо нормальності розподілу*
Питома вага для В2	0,468	57	<0,001	Не нормальний
Питома вага для В3	0,816	47	<0,001	Не нормальний
Питома вага для В4	0,924	36	0,017	Нормальний
Питома вага для В5	0,887	29	0,005	Не нормальний
рН для В2	0,435	57	<0,001	Не нормальний
рН для В3	0,505	47	<0,001	Не нормальний
рН для В4	0,752	36	<0,001	Не нормальний
рН для В5	0,590	28	<0,001	Не нормальний
Лейкоцити в сечі для В2	0,471	57	<0,001	Не нормальний
Лейкоцити в сечі для В3	0,836	47	<0,001	Не нормальний
Лейкоцити в сечі для В4	0,727	36	<0,001	Не нормальний
Лейкоцити в сечі для В5	0,847	29	0,001	Не нормальний
Еритроцити в сечі для В2	0,504	57	<0,001	Не нормальний
Еритроцити в сечі для В3	0,639	47	<0,001	Не нормальний
Еритроцити в сечі для В4	0,664	36	<0,001	Не нормальний
Еритроцити в сечі для В5	0,636	29	<0,001	Не нормальний
QL2 для В2	0,982	57	0,533	Нормальний
QL2 для В3	0,969	48	0,235	Нормальний
QL2 для В4	0,958	36	0,185	Нормальний
QL2 для В5	0,947	29	0,149	Нормальний
ЕСОG для В2	0,927	57	0,002	Не нормальний
ЕСОG для В3	0,925	48	0,005	Не нормальний
ЕСОG для В4	0,873	36	0,001	Не нормальний
ЕСОG для В5	0,904	29	0,012	Нормальний

* Зроблено при рівні значущості 0,01.

Таблиця Г.6 – Результати порівняння груп на візитах за допомогою ANCOVA на рангах

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
Ранги «Лейкоцити [В3]»	Corrected Model	2423,913 ^a	2	1211,96	5,04	0,010
	Intercept	900,09	1	900,09	3,74	0,058
	Лейкоцити [В1]	2419,96	1	2419,96	10,06	0,002
	Група	3,14	1	3,14	0,01	0,910
	Помилка	12986,59	54	240,49		

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
	Всього	63347,50	57			
	Corrected Total	15410,50	56			
Ранги «Лейкоцити [B4]	Corrected Model	391,495a	2	195,75	1,04	0,361
	Intercept	1830,16	1	1830,16	9,76	0,003
	Лейкоцити [B1]	321,58	1	321,58	1,72	0,197
	Група	42,16	1	42,16	0,23	0,638
	Помилка	8250,51	44	187,51		
	Всього	35714,00	47			
	Corrected Total	8642,00	46			
Ранги «Лейкоцити [B5]	Corrected Model	34,539a	2	17,27	0,15	0,863
	Intercept	1409,37	1	1409,37	12,09	0,001
	Лейкоцити [B1]	19,41	1	19,41	0,17	0,686
	Група	11,60	1	11,60	0,10	0,754
	Помилка	3846,96	33	116,58		
	Всього	16202,50	36			
	Corrected Total	3881,50	35			
Ранги «Еритроцити [B4]	Corrected Model	2472,910 ^a	2	1236,45	8,82	0,001
	Intercept	559,81	1	559,81	3,99	0,052
	Еритроцити [B1]	1720,37	1	1720,37	12,27	0,001
	Група	537,44	1	537,44	3,83	0,057
	Помилка	6171,59	44	140,26		
	Всього	35716,50	47			
	Corrected Total	8644,50	46			
Ранги «Нейтрофіли [B4]	Corrected Model	1305,361a	2	652,68	3,91	0,027
	Intercept	113,91	1	113,91	0,68	0,413
	Нейтрофіли [B1]	1253,69	1	1253,69	7,52	0,009
	Група	54,25	1	54,25	0,33	0,571
	Помилка	7340,64	44	166,83		
	Всього	35718,00	47			
	Corrected Total	8646,00	46			
Ранги «ШОЕ [B4]	Corrected Model	1463,757a	2	731,88	4,52	0,016
	Intercept	7323,55	1	7323,55	45,23	0,000
	ШОЕ [B1]	946,74	1	946,74	5,85	0,020
	Група	483,09	1	483,09	2,98	0,091
	Помилка	7124,24	44	161,92		
	Всього	35660,00	47			

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
	Corrected Total	8588,00	46			
Ранги «ШОЕ [B5]»	Corrected Model	279,734a	2	139,87	1,29	0,289
	Intercept	3690,82	1	3690,82	34,01	0,000
	ШОЕ [B1]	163,45	1	163,45	1,51	0,228
	Група	127,26	1	127,26	1,17	0,287
	Помилка	3580,77	33	108,51		
	Всього	16181,50	36			
	Corrected Total	3860,50	35			
Ранги «ШОЕ [B6]»	Corrected Model	142,400 ^a	2	71,20	0,99	0,386
	Intercept	2144,27	1	2144,27	29,77	0,000
	ШОЕ [B1]	74,69	1	74,69	1,04	0,318
	Група	50,23	1	50,23	0,70	0,411
	Помилка	1872,60	26	72,02		
	Всього	8540,00	29			
	Corrected Total	2015,00	28			
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
	Група	584,54	1	584,54	2,23	0,141
	Помилка	14127,07	54	261,61		
	Всього	63358,50	57			
	Corrected Total	15421,50	56			
Ранги «АСТ [B4]»	Corrected Model	698,704a	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
	Група	545,92	1	545,92	3,02	0,089
	Помилка	7948,30	44	180,64		
	Всього	35719,00	47			
	Corrected Total	8647,00	46			
Ранги «АСТ [B5]»	Corrected Model	319,002a	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
	Група	164,87	1	164,87	1,53	0,225
	Помилка	3565,00	33	108,03		
	Всього	16205,00	36			
	Corrected Total	3884,00	35			

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
Ранги «АСТ [В6]»	Corrected Model	61,120a	2	30,56	0,43	0,654
	Intercept	631,76	1	631,76	8,94	0,006
	АСТ [В1]	35,54	1	35,54	0,50	0,485
	Група	17,68	1	17,68	0,25	0,621
	Помилка	1765,88	25	70,64		
	Всього	7714,00	28			
	Corrected Total	1827,00	27			
Ранги «АЛТ [В3]»	Corrected Model	1219,528a	2	609,76	2,32	0,108
	Intercept	3533,03	1	3533,03	13,43	0,001
	АЛТ [В1]	730,10	1	730,10	2,78	0,102
	Група	346,32	1	346,32	1,32	0,256
	Помилка	14206,47	54	263,08		
	Всього	63363,00	57			
	Corrected Total	15426,00	56			
Ранги «АЛТ [В4]»	Corrected Model	1503,183a	2	751,59	4,63	0,015
	Intercept	774,94	1	774,94	4,78	0,034
	АЛТ [В1]	1492,77	1	1492,77	9,20	0,004
	Група	0,40	1	0,40	0,00	0,961
	Помилка	7139,32	44	162,26		
	Всього	35714,50	47			
	Corrected Total	8642,50	46			
Ранги «АЛТ [В5]»	Corrected Model	782,142a	2	391,07	4,16	0,024
	Intercept	299,71	1	299,71	3,19	0,083
	АЛТ [В1]	734,61	1	734,61	7,81	0,009
	Група	51,97	1	51,97	0,55	0,462
	Помилка	3102,36	33	94,01		
	Всього	16205,50	36			
	Corrected Total	3884,50	35			
Ранги «АЛТ [В6]»	Corrected Model	42,438a	2	21,22	0,30	0,745
	Intercept	489,60	1	489,60	6,87	0,015
	АЛТ [В1]	41,41	1	41,41	0,58	0,453
	Група	3,37	1	3,37	0,05	0,830
	Помилка	1782,56	25	71,30		
	Всього	7712,00	28			
	Corrected Total	1825,00	27			
Ранги	Corrected Model	3374,540 ^a	2	1687,27	7,56	0,001

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	p-значення
«Білірубін [B3]	Intercept	1017,08	1	1017,08	4,56	0,037
	Білірубін [B1]	3325,24	1	3325,24	14,90	0,000
	Група	531,32	1	531,32	2,38	0,129
	Помилка	12051,96	54	223,18		
	Всього	63363,50	57			
	Corrected Total	15426,50	56			
Ранги «Білірубін [B4]	Corrected Model	1760,623a	2	880,31	5,62	0,007
	Intercept	562,97	1	562,97	3,60	0,064
	Білірубін [B1]	1718,96	1	1718,96	10,98	0,002
	Група	331,27	1	331,27	2,12	0,153
	Помилка	6886,88	44	156,52		
	Всього	35719,50	47			
	Corrected Total	8647,50	46			
Ранги «Креатинін [B4]	Corrected Model	2334,506 ^a	2	1167,25	8,14	0,001
	Intercept	163,20	1	163,20	1,14	0,292
	Креатинін [B1]	2123,59	1	2123,59	14,81	0,000
	Група	223,48	1	223,48	1,56	0,219
	Помилка	6310,49	44	143,42		
	Всього	35717,00	47			
	Corrected Total	8645,00	46			
Ранги «Креатинін [B5]	Corrected Model	871,473a	2	435,74	4,77	0,015
	Intercept	69,01	1	69,01	0,76	0,391
	Креатинін [B1]	865,35	1	865,35	9,48	0,004
	Група	2,81	1	2,81	0,03	0,862
	Помилка	3013,53	33	91,32		
	Всього	16206,00	36			
	Corrected Total	3885,00	35			
Ранги «Креатинін [B6]	Corrected Model	584,466 ^a	2	292,23	5,88	0,008
	Intercept	106,61	1	106,61	2,14	0,156
	Креатинін [B1]	583,44	1	583,44	11,74	0,002
	Група	16,01	1	16,01	0,32	0,575
	Помилка	1242,53	25	49,70		
	Всього	7714,00	28			
	Corrected Total	1827,00	27			
Ранги «Глюкоза	Corrected Model	2438,353a	2	1219,18	5,09	0,009
	Intercept	0,17	1	0,17	0,00	0,979

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
[B3]	Глюкоза [B1]	2420,38	1	2420,38	10,10	0,002
	Група	88,72	1	88,72	0,37	0,545
	Помилка	12942,65	54	239,68		
	Всього	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
	Група	4,92	1	4,92	0,03	0,874
	Помилка	8531,64	44	193,90		
	Всього	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
	Група	89,51	1	89,51	0,84	0,367
	Помилка	3530,18	33	106,98		
	Всього	16200,50	36			
	Corrected Total	3879,50	35			
Ранги «Питома вага [B3]	Corrected Model	1255,629 ^a	2	627,81	2,42	0,098
	Intercept	1140,31	1	1140,31	4,40	0,041
	Питома вага [B1]	1253,10	1	1253,10	4,84	0,032
	Група	0,63	1	0,63	0,00	0,961
	Помилка	13994,37	54	259,16		
	Всього	63187,00	57			
	Corrected Total	15250,00	56			
Ранги «Питома вага [B4]	Corrected Model	1002,542a	2	501,27	2,91	0,065
	Intercept	734,41	1	734,41	4,26	0,045
	Питома вага [B1]	804,21	1	804,21	4,67	0,036
	Група	188,03	1	188,03	1,09	0,302
	Помилка	7581,46	44	172,31		
	Всього	35656,00	47			
	Corrected Total	8584,00	46			
Ранги	Corrected Model	309,245a	2	154,62	2,36	0,115

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
«Питома вага [B6]	Intercept	224,42	1	224,42	3,42	0,076
	Питома вага [B1]	244,80	1	244,80	3,73	0,064
	Група	44,91	1	44,91	0,68	0,416
	Помилка	1705,76	26	65,61		
	Всього	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
	Група	0,21	1	0,21	0,00	0,964
	Помилка	5598,38	54	103,67		
	Всього	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
	Група	20,99	1	20,99	0,48	0,492
	Помилка	1921,36	44	43,67		
	Всього	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
	Група	242,64	1	242,64	5,90	0,021
	Помилка	1357,78	33	41,15		
	Всього	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	.	.	.
	Група	0,70	1	0,70	0,02	0,901
	Помилка	1143,30	26	43,97		
	Всього	7031,00	28			
	Corrected Total	1144,00	27			

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
Ранги «Лейкоцити в сечі [B3]»	Corrected Model	405,531a	2	202,77	0,76	0,475
	Intercept	31949,25	1	31949,25	119,02	0,000
	Лейкоцити в сечі [B1]	402,09	1	402,09	1,50	0,226
	Група	0,55	1	0,55	0,00	0,964
	Помилка	14495,97	54	268,44		
	Всього	62838,50	57			
	Corrected Total	14901,50	56			
Ранги «Лейкоцити в сечі [B4]»	Corrected Model	1412,244a	2	706,12	4,41	0,018
	Intercept	6732,03	1	6732,03	42,04	0,000
	Лейкоцити в сечі [B1]	1406,02	1	1406,02	8,78	0,005
	Група	32,92	1	32,92	0,21	0,652
	Помилка	7045,76	44	160,13		
	Всього	35530,00	47			
	Corrected Total	8458,00	46			
Ранги «Лейкоцити в сечі [B5]»	Corrected Model	109,359a	2	54,68	0,50	0,613
	Intercept	3637,08	1	3637,08	33,05	0,000
	Лейкоцити в сечі [B1]	107,83	1	107,83	0,98	0,329
	Група	2,65	1	2,65	0,02	0,878
	Помилка	3632,14	33	110,07		
	Всього	16062,50	36			
	Corrected Total	3741,50	35			
Ранги «Лейкоцити в сечі [B6]»	Corrected Model	199,595a	2	99,80	1,47	0,248
	Intercept	2958,01	1	2958,01	43,68	0,000
	Лейкоцити в сечі [B1]	7,83	1	7,83	0,12	0,737
	Група	193,39	1	193,39	2,86	0,103
	Помилка	1760,91	26	67,73		
	Всього	8485,50	29			
	Corrected Total	1960,50	28			
Ранги «Еритроцити в сечі [B3]»	Corrected Model	778,125a	2	389,06	2,48	0,093
	Intercept	32952,63	1	32952,63	210,28	0,000
	Еритроцити в сечі [B1]	747,17	1	747,17	4,77	0,033
	Група	9,63	1	9,63	0,06	0,805
	Помилка	8462,38	54	156,71		

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	p-значення
	Всього	57177,50	57			
	Corrected Total	9240,50	56			
Ранги «Еритроцити в сечі [B4]	Corrected Model	110,416a	2	55,21	0,76	0,475
	Intercept	17916,84	1	17916,84	245,97	0,000
	Еритроцити в сечі [B1]	109,64	1	109,64	1,51	0,226
	Група	7,30	1	7,30	0,10	0,753
	Помилка	3205,08	44	72,84		
	Всього	30387,50	47			
	Corrected Total	3315,50	46			
Ранги «Еритроцити в сечі [B5]	Corrected Model	21,339a	2	10,67	0,19	0,826
	Intercept	7731,31	1	7731,31	139,37	0,000
	Еритроцити в сечі [B1]	8,84	1	8,84	0,16	0,692
	Група	16,30	1	16,30	0,29	0,591
	Помилка	1830,66	33	55,48		
	Всього	14173,00	36			
	Corrected Total	1852,00	35			
Ранги «Еритроцити в сечі [B6]	Corrected Model	266,160a	2	133,08	3,49	0,046
	Intercept	2775,80	1	2775,80	72,69	0,000
	Еритроцити в сечі [B1]	265,80	1	265,80	6,96	0,014
	Група	26,02	1	26,02	0,68	0,417
	Помилка	992,84	26	38,19		
	Всього	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
	Група	290,91	1	290,91	1,36	0,249
	Помилка	11545,68	54	213,81		
	Всього	60495,00	57			
	Corrected Total	12558,00	56			
Ранги	Corrected Model	636,356a	2	318,18	2,18	0,125

Залежна змінна	Джерело	Type III Sum of Squares	df	Середній квадрат	F	р-значення
«ЕСОГ [B4]	Intercept	3248,00	1	3248,00	22,22	0,000
	ЕСОГ [B1]	611,89	1	611,89	4,19	0,047
	Група	131,20	1	131,20	0,90	0,349
	Помилка	6578,64	45	146,19		
	Всього	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
	Група	68,12	1	68,12	0,70	0,409
	Помилка	3210,05	33	97,27		
	Всього	15649,50	36			
	Corrected Total	3328,50	35			