«УТВЕРЖДАЮ» И.о. главного врача

КУ «Ровенский

областной онкологический

диспансер»

досов Максимяк Г.И.

2018 г.

ОТЧЕТ

о клиническом исследовании

«Открытое исследование по изучению эффективности и переносимости препарата Доновит-ВС®, таблетки производства ООО «Астрафарм», применяемого у пациенток с раком молочной железы на фоне химиотерапии в сравнении с группой пациенток, получающих только химиотерапию»

Фаза исследования - II

Код исследования - AF-DN-3/f .2/10.14 Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.

Спонсор исследования - ООО НПФ «Аксомед ЛТД»

Место проведения исследования - КУ «Ровенский областной онкологический диспансер», отделение опухолей молочной железы и головы-шеи

Адрес: 33013, г. Ровно, ул. Александра Олеся, 12

Тел.: (036) 268-36-69

Ответственный исполнитель исследования Зав. отделением

Якимчук П.Н.

СОДЕРЖАНИЕ

1. КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ОТЧЕТА (РЕЗЮМЕ)	6
2. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ	13
3. ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	15
3.1. Одобрение протокола официальными инстанциями	15
3.2. Этические аспекты исследования	15
3.3. Процедура получения информированного согласия	15
3.4. Конфиденциальность	16
3.5. Страхование	16
4. ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАТИВНАЯ СТРУКТУРА	
ИССЛЕДОВАНИЯ	17
5. ВВЕДЕНИЕ	18
5.1. Состояние проблемы	18
5.2. Описание исследуемого препарата	19
$5.3.\ Доклинические исследования препарата Доновит-{ m BC}^{ m ext{ iny }}$	21
5.4. Результаты I фазы клинического исследования препарата	
Доновит- $\mathrm{BC}^{ ext{ iny B}}.$	24
6. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	25
7. ОПИСАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	25
7.1. Дизайн исследования	25
7.2. Количество пациентов (запланированное и проанализированное)	25
7.3. Общее описание исследования	26
7.4. Рандомизация	29
7.5. Продолжительность участия пациента в исследовании	29
7.6. График процедур исследования	29
7.7. План визитов	31
7.8. Процедуры и методы исследования	33
8. КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ	38
8.1. Критерии включения пациентов в исследование	38
8.2. Критерии не включения пациентов в исследование	39
8.3. Критерии досрочного выбывания пациентов из исследования	39
9. ИССЛЕДУЕМЫЙ ПРЕПАРАТ: МАРКИРОВКА, ПОЛУЧЕНИЕ, УЧЕТ И	
ХРАНЕНИЕ	40

9.1. Исследуемый препарат	40
9.2. Маркировка	40
9.3. Условия передачи, учета и возврата исследуемого препарата	40
9.4. Условия хранения	41
10. ЛЕЧЕНИЕ	41
10.1. Схема лечения	41
10.2. Сопутствующая терапия	42
10.3. Запрещенное лечение	42
10.4. Контроль за соблюдением пациентом схемы назначения	
исследуемого препарата	43
11. ПЕРЕМЕННЫЕ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ	43
12. ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ	44
12.1. Перечень показателей переносимости	44
12.2. Методы и сроки оценки показателей переносимости	44
12.3. Шкала оценки переносимости	45
13. ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ/РЕАКЦИИ (ПЯ/ПР)	46
13.1. Определение ПЯ/ПР	46
13.2. Оценка степени тяжести ПЯ/ПР	47
13.3. Связь ПЯ/ПР с исследуемым препаратом	47
13.4. Исход ПЯ/ПР	48
13.5. Мероприятия, предпринимаемые в случае возникновения ПЯ/П	IP 48
13.6. Сообщения о ПР/ПЯ	48
14. МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ	49
14.1. Обоснование количества испытуемых	49
14.2. План статистического анализа	51
14.3. Анализ исходной однородности групп	52
14.4. Анализ эффективности в группах	52
14.5. Сравнение эффективности между группами	53
14.6. Анализ переносимости	54
14.7. Уровни значимости	54
14.8. Вывод о превышающей терапевтической эффективности	54
14.9. Испытуемые, включаемые в анализ, обработка пропущенных	
данных, обеспечение валидности данных	55
14.10. Программное обеспечение	55
15. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕЛОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖЛЕНИЕ	55

15.1. Описание пациентов, включенных в исследование	55
15.2. Количество проанализированных пациентов	56
15.3. Анализ однородности групп на этапе скрининга	57
15.3.1. Анализ однородности групп по демографическим	
характеристикам	57
15.3.2. Анализ исходной однородности групп по локализации опухоли и	t
общему состоянию больных по шкале ЕСОС	58
15.3.3. Анализ исходной однородности групп по данным объективного)
осмотра, показателям гемодинамики и температуры тела	59
15.3.4. Анализ исходной однородности групп по данным ЭКГ	60
15.3.5. Анализ исходной однородности групп по лабораторным	
показателям общего анализа крови	60
15.3.6. Анализ исходной однородности групп по лабораторным	
показателям биохимического анализа крови	63
15.3.7. Анализ исходной однородности групп по лабораторным	
показателям общего анализа мочи	64
15.4. Анализ данных клинического исследования	66
15.4.1. Анализ данных АД, ЧСС и температуры тела в динамике	66
15.4.2. Анализ динамики показателей общего анализа крови	69
15.4.3. Анализ сравнения динамики гематологических показателей	
между группами	81
15.4.4. Анализ динамики параметров биохимического анализа крови	88
15.4.5. Анализ сравнения динамики параметров биохимического	
анализа крови между группами	95
15.4.6. Анализ динамики параметров общего анализа мочи	98
15.4.7. Анализ динамики данных ЭКГ	103
15.5. Оценка эффективности по главной переменной	104
15.5.1. Анализ токсичности химиотерапии	104
15.5.2. Анализ гематологической токсичности в группах	105
15.5.3. Анализ негематологической токсичности	106
15.6. Оценка качества жизни	109
15.7. Оценка общего состояния пациентов по шкале ЕСОБ	113
15.8. Оценка эффективности адъювантной химиотерапии	113

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

15.9. Вывод о превышающей эффективности	115
15.10. Анализ переносимости	116
15.11. Обсуждение результатов исследования	117
16. ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ	122
17. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	123
Приложение А	126
Приложение В	137

1. КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ОТЧЕТА (РЕЗЮМЕ)

Название исследования: «Открытое исследование по изучению эффективности и переносимости препарата Доновит-ВС®, таблетки производства ООО «Астрафарм», применяемого у пациенток с раком молочной железы на фоне химиотерапии в сравнении с группой пациенток, получающих только химиотерапию»

Фаза исследования – II

Код исследования — AF-DN-3/f .2/10.14

Версия протокола — № 1 от 14.03.2015 г.

Начало исследования: 13.06.2016

Окончание исследования: 04.09.2017

Цель исследования. Оценка эффективности и переносимости препарата Доновит-ВС[®], таблетки производства ООО «Астрафарм», применяемого у пациенток с раком молочной железы на фоне химиотерапии в сравнении с группой пациенток, получающих только химиотерапию.

Задачи исследования:

- изучить влияние исследуемого препарата на степень проявления токсичности химиотерапии;
- изучить влияние исследуемого препарата на качество жизни пациентки;
- изучить влияние исследуемого препарата, применяемого на фоне XT, на динамику размеров опухолевого образования;
- сравнить результаты лечения, полученные в основной и контрольной группах с целью установления превышающей эффективности лечения в группе пациентов, получающих химиотерапию + Доновит-ВС® в сравнении с группой пациентов, получающих только химиотерапию.

Дизайн исследования: открытое, сравнительное, рандомизированное, параллельное.

Продолжительность участия пациента в исследовании – 3 месяца + (3-7) дней.

Контингент испытуемых. Пациентки в возрасте от 18 лет до 65 лет с диагнозом: рак молочной железы $(T_1N_{1-3}M_{0,}\ T_2N_{0-3}M_{0,}\ T_3N_{0-3}M_0)$, которым показана неоадъювантная химиотерапия.

Количество пациенток: Запланированное количество: 60 пациенток (30 пациенток — основная группа и 30 пациенток — контрольная группа).

Количество пациенток, рандомизированных в исследование – 60.

Количество пациенток, закончивших исследование по протоколу – 60.

Критерии включения:

- женщины в возрасте от 18 до 65 лет;
- диагноз: рак молочной железы $(T_1N_{1-3}M_{0}, T_2N_{0-3}M_{0}, T_3N_{0-3}M_{0})$, подтвержденный данными гистологического или цитологического исследования;
- пациентки, которым назначена неоадъювантная полихимиотерапия;
- наличие опухолевого образования, которое можно объективно оценить в двух измерениях;
- функциональное состояние пациентки по шкале ECOG 0-2 бала;
- прогнозируемая продолжительность жизни не менее 12 недель (3 месяца);
- для женщин репродуктивного возраста отрицательный результат теста на наличие беременности, а также использование надежных средств контрацепции в период исследования;
- информированное письменное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- известная гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата;
- беременность, лактация;
- другие злокачественные заболевания (кроме базалиомы или рака шейки матки in situ);
- число лейкоцитов < 2,0 х 10⁹ кл/л;
- количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9 \, \text{кл/л};$
- количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9 \, \text{кл/л};$
- уровень гемоглобина < 100 г/л;
- креатинин превышает верхнюю границу нормы более чем в 1,25 раза;
- трансаминазы (AcAT, AлAT) и щелочная фосфатаза превышают верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза; общий билирубин превышает верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза;
- предсердные или желудочковые аритмии в анамнезе, носившие клинически значимый характер или требовавшие лечения;
- сердечная недостаточность, в т.ч. в анамнезе;
- инфаркт миокарда в анамнезе в течение предшествующих 12 месяцев;

- любое нестабильное терапевтическое или психиатрическое состояние, которое, по мнению исследователя, может нарушить способность пациента завершить исследование или препятствовать участию в исследовании;
- необходимость приема нерекомендуемых препаратов (см. раздел 8.2);
- участие в любом другом клиническом испытании.

Рандомизация и схема лечения: Все пациентки, включенные в исследование, методом простой рандомизации были распределены в 2 группы в соотношении 1:1 по 30 человек в каждой. Распределение пациенток в группы производилось на основании рандомизационной схемы, сформированной на основе таблицы случайных чисел, полученных при помощи генерации случайных чисел программы MS Excel.

Пациентки **основной и контрольной групп** получали неоадьювантную полихимиотерапию в соответствии с международными стандартами лечения рака молочной железы по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м^2 плюс циклофосфамид в дозе 600 мг/м^2) в виде 4-х курсов с интервалом в 3 недели.

Кроме этого, пациентки **основной группы** на фоне XT получали исследуемый препарат Доновит- BC^{\otimes} , таблетки производства OOO «Астрафарм» по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев.

Сопутствующее лечение. С цель профилактики тошноты/рвоты, пациенткам назначали ондансетрон 8 мг в/в за 30 минут до начала химиотерапии и дексаметазон 12 мг в/в за 30 минут до начала химиотерапии в 1-й день, затем ондансетрон по 8 мг/сут. внутрь в дни 2–4. По показаниям назначали кардиопротекторы и гепатопротекторы.

Критерии оценки эффективности:

Главная переменная:

• степень проявления токсичности химиотерапии в процессе лечения (оценка производилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ, по шкале токсичности СТС NCIC).

Вторичные переменные:

- динамика качества жизни пациентки в процессе лечения (оценка производился по анкете Европейской организации исследования и лечения рака EORTC QLQ - С 30);
- динамика размеров опухолевых образований к окончанию курса лечения (по данным маммографии).

Переменные переносимости:

- наличие и характер нежелательных явлений, их связь с исследуемым препаратом;
- динамика жизненно важных показателей (АД, ЧСС, t тела);
- динамика данных ЭКГ;
- динамика лабораторных показателей (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови).

Статистика.

При анализе данных исследования применялись методы описательной статистики (для количественных переменных вычислялись показатели – n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум, а для категориальных – частота и доля в %), графические методы, методы интервального оценивания (построение доверительных интервалов для средних арифметических или медиан в зависимости от согласования данных с нормальным законом распределения), методы двухфакторного дисперсионного анализа с последующим применением анализа контрастов. Критерий Манна -Уитни или критерий Стьюдента для независимых выборок (в зависимости от нормальности распределения данных) применялся для оценки значимости различий двух групп, критерий знаковых рангов Уилкоксона или критерий Стьюдента для связанных выборок применялся для сравнения значений показателей до и после лечения. При выполнении сравнений, уровень значимости был взят равным 0,05. Для анализа согласованности распределения данных с нормальным законом распределения применялся критерий Шапиро – Уилка при уровне значимости 0,01.

Результаты оценки эффективности.

На основании результатов анализа, можно сделать вывод, что имеются статистически значимые различия между группами, доказывающие превышающий положительный эффект в предотвращении токсических реакций химиотерапии И снижении степени ИХ выраженности У пациенток, принимавших, на фоне неоадьювантной противоопухолевой химиотерапии, исследуемый препарат Доновит-ВС®, по сравнению с группой пациенток, принимавших только химиотерапию.

1) Было выявлено достоверно более выраженное снижение уровня лейкоцитов и нейтрофилов (абс. кол-о), начиная с 1-го курса

- химиотерапии у пациенток контрольной группы, по сравнению с основной.
- 2) Было выявлено достоверно более выраженное снижение уровня тромбоцитов, начиная с 3-го курса химиотерапии у пациенток контрольной группы, по сравнению с основной.
- 3) Была выявлена достоверно большая частота развития лейкопении и нейтропении у пациенток контрольной группы по сравнению с основной.
- 4) Было выявлено статистически значимо большее количество пациенток в контрольной группе по сравнению с основной, у которых наблюдались тошнота/рвота вследствие проводимой химиотерапии.
- 5) Установлено достоверно более значительное снижение качества жизни по шкале «оценки общего состояния здоровья» и шкале «оценки качества жизни» по данным анкеты EORTC QLQ-C30, у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной на всех этапах лечения.
- 6) Также можно констатировать, что группы в процессе лечения статистически значимо различались по оценке общего состояния по шкале ECOG в пользу пациенток основной группы.

Вышеперечисленное, подтверждает вывод о превышающей эффективности лечения в группе пациенток, принимавших, на фоне неоадьювантной противоопухолевой химиотерапии, исследуемый препарат Доновит- $\mathrm{BC}^{\$}$.

Результаты оценки переносимости.

Полученные в процессе исследования данные, также позволяют сделать заключение о хорошей переносимости исследуемого препарата. В процессе исследования, в группе пациенток, принимающих исследуемый препарат, не было зафиксировано аллергических и анафилактических реакций, значительных колебаний показателей гемодинамики. Ни у одной из пациенток, принимающих исследуемый препарат, не зарегистрированы серьезные ПЯ/ПР и ни одна из пациенток не выбыла из исследования по причине ПЯ/ПР.

Все ПЯ/ПР, зарегистрированные в процессе исследования имели непосредственную связь с химиотерапией и соответствовали профилю токсичности, применяемых химиотерапевтических препаратов. Ни в одном случае исследователем не была установлена связь, наблюдаемых ПЯ/ПР, с исследуемым препаратом. Следует учесть также, что в группе пациенток, принимающих исследуемый препарат Доновит- $BC^{\text{®}}$, количество ПЯ/ПР было

значительно меньшим, чем в группе пациенток, не принимающих Доновит- BC^{\otimes} (количество ПЯ/ПР: 132 — в основной группе и 173 — в контрольной).

На основании вышеперечисленного можно считать, что переносимость исследуемого препарата Доновит- ${\rm BC}^{\$}$ была хорошей у всех 100% пациенток.

Выводы и рекомендации.

- На основании данных клинического исследования была доказана превышающая эффективность лечения пациенток с раком молочной группе, принимавших, на фоне противоопухолевой железы Доновит-ВС®, исследуемый препарат таблетки химиотерапии, производства ООО «Астрафарм», в сравнении с группой пациенток, принимавших только химиотерапию, по главной переменной. Это проявлялось в снижении степени выраженности и частоте возникновения таких осложнений химиотерапии, как: лейкопения, нейтропения, а также в снижении степени выраженности и частоте возникновения тошноты и рвоты.
- 2. Установлено, что у пациенток, принимавших исследуемый препарат Доновит- BC^{\circledast} , наблюдалось более высокое качество жизни в процессе лечения химиотерапевтическими препаратами, по данным анкеты EORTC QLQ-C30, по сравнению с пациентками, не принимавшими Доновит- BC^{\circledast} .
- Исследуемый препарат Доновит-ВС®, таблетки производства ООО «Астрафарм» имел хорошую переносимость у всех 100% пациенток. В процессе исследования, в группе пациенток, принимавших препарат Доновит-ВС®, было не зафиксировано аллергических анафилактических реакций, значительных колебаний показателей гемодинамики. Ни у одной из пациентов, принимавших исследуемый препарат, не зарегистрированы серьезные ПЯ/ПР и ни одна из пациенток не выбыла из исследования по причине ПЯ/ПР. Следует отметить, что в группе пациенток, принимавших исследуемый препарат Доновит-ВС®, количество ПЯ/ПР было значительно меньшим, чем в группе пациенток, не принимавших Доновит-ВС® (количество ПЯ/ПР: 132 – в основной группе и 173 – в контрольной).
- 4. На основании полученных в ходе клинического исследования данных, исследуемый препарат Доновит-ВС®, таблетки производства ООО «Астрафарм» может быть рекомендован для медицинского применения у

пациенток с раком молочной железы в качестве препарата сопровождения при проведении курса химиотерапии, с целью предотвращения и снижения степени выраженности токсических реакций химиотерапии и повышения качества жизни. Рекомендованная схема лечения: по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3-х месяцев.

Дата отчета:

Отчёт содержит: страниц – 138, таблиц — 73, рисунков — 16, библиография — 29 источников.

2. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

АД - артериальное давление

АлАТ - аланинаминотрансфераза

АсАТ - аспартатаминотрансфераза

АСК - ацетилсалициловая кислота

ВГН - верхняя граница нормы

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГЭЦ МЗУ - Государственный экспертный центр Министерства

здравоохранения Украины

ДАД - диастолическое артериальное давление

ИРФ - индивидуальная регистрационная форма

МЕ - международные единицы

МПД - максимально переносимая доза

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

ОБП - органы брюшной полости

ОГК - органы грудной клетки

ПР - побочная реакция

ПЯ - побочное явление

ПХТ - полихимиотерапия

РМЖ - рак молочной железы

РН - рандомизационный номер

САД - систолическое артериальное давление

СН - сердечная недостаточность

СНР - стандартное нормальное распределение

СОЭ - скорость оседания эритроцитовУЗИ - ультразвуковое исследование

ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка

XT - химиотерапия

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ЦОИВ - Центральный орган исполнительной власти

GCP - Good Clinical Practice - Надлежащая клиническая практика

ICH - International Conference on Harmonisation

t° - температура тела

EORTC - Европейская организация исследования и лечения рака EORTC QLQ - С 30 - анкета по оценке качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака

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

3. ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Одобрение протокола официальными инстанциями

До начала проведения исследования, Спонсор исследования предоставил протокол клинического исследования, образец ИРФ, письменную информацию для пациента и форму информированного согласия в Центральный орган исполнительной власти (ЦОИВ) и Комиссию по вопросам этики при КУ «Ровенский областной онкологический диспансер». Данное исследование было начато только после получения решения ЦОИВ о проведении клинического исследования и одобрения протокола Комиссией по вопросам этики.

3.2 Этические аспекты исследования

Данное клиническое исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации в ее последней редакции, принятой на 64-й Генеральной Ассамблее Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association — WMA), Форталезе, Бразилия, октябрь 2013 г., международными принципами проведения клинических испытаний (ICH GCP), действующими нормативными документами и законодательством Украины.

3.3. Процедура получения информированного согласия

Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено у каждой потенциальной участницы до начала проведения любых процедур скрининга.

Информация по данному клиническому исследованию предоставлялась в доступной ДЛЯ пациенток форме главным исследователем (или соисследователем) основании письменной информации на формы информированного согласия. Содержание информации касалось характера клинического исследования, свойств исследуемого препарата, возможного риска, связанного с применением препарата, прав и обязанностей пациентки, принимающей участие в исследовании.

Письменная информация предоставлялась пациентке, по ее желанию, на русском или украинском языке.

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

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

Каждой пациентке было предоставлено достаточное количество времени для того, чтобы обдумать возможность своего участия в исследовании и задать исследователю, интересующие ее вопросы. Исследователь не оказывал давление на пациентку, с целью повлиять на ее решение.

Если пациентка принимала решение об участии в исследовании, она собственноручно, в 2-х экземплярах, заполняла и подписывала Форму информированного согласия, один экземпляр которой, выдавался пациентке на руки с информацией об участии в клиническом исследовании, а также информацией о договоре обязательного страхования ее жизни и здоровья, как участницы клинического исследования. 2-й экземпляр данной формы оставался в исследовательском центре для последующего хранения в течение 15 лет.

3.4. Конфиденциальность

Вся документация исследования велась с соблюдением условий строгой конфиденциальности. Исследователь И Спонсор обеспечили защиту персональных данных пациенток, участвующих в исследовании. Необходимые персональные участниц данные исследования (например, социодемографические параметры) были использованы исключительно ДЛЯ достижения целей исследования.

3.5. Страхование

Данное клиническое исследование перед его началом было застраховано Спонсором исследования в соответствии с действующим законодательством Украины. Страховой защите подлежали все пациентки, которые подписали форму информированного согласия.

Условия и порядок выплаты страховой суммы в случае нанесения ущерба здоровью пациентки вследствие лечения исследуемыми препаратами, изложены в договоре о страховании, копию которого предоставил исследователю Спонсор.

4. ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАТИВНАЯ СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спонсор исследования

ООО НПФ «Аксомед ЛТД» 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда 6, корпус 4. тел. (044) 537-78-41

Директор	К.т.н., доцент Аксенов Г.Н.		
Научный консультант	Д.мед.н., Заслуженный врач Украины		
	Собецкий В.В.		

Место проведения исследования

КУ «Ровенский областной онкологический диспансер», отделение опухолей молочной железы и головы-шеи 33013, г. Ровно, ул. Александра Олеся, 12

(036) 268-36-69

Ответственный исполнитель	Зав. отделением опухолей молочной			
	железы и головы-шеи			
	Якимчук П.Н.			
Соисследователи	Максимяк Г.И.			
	Якимчук М.П.			

5. ВВЕДЕНИЕ

5.1. Состояние проблемы

Злокачественные опухоли грудной железы занимают первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности от онкопатологии женского населения во всем мире. Ежегодно регистрируют более 1 млн. женщин с впервые выявленным раком груди, и каждый год более 600 тыс. больных погибают от этого заболевания. В последние годы подходы к лечению Эти существенно изменились. изменения коснулись рака груди преимущественно ранней диагностики заболевания и более широкого использования химиотерапии (XT), которая занимает ведущее место в современной терапии онкологических больных. Успехи современной ХТ позволили добиться положительных результатов в излечении новообразований, злокачественных считавшихся ранее фатальными. Злокачественные образования грудной железы оказались чувствительными к большинству современных противоопухолевых препаратов, прежде всего, к доксорубицину (эффективен у 40% больных), циклофосфамиду (35%) и фторурацилу (25%). По данным многих исследователей, включение ХТ в схему лечения больных с раком груди достоверно сокращает показатели рецидивирования заболевания на 23,8%, а смертности — на 15%. Однако, негативной стороной XT являются побочные эффекты противоопухолевых лекарственных средств, обусловленные низкой селективностью большинства цитостатиков, что служит серьезным ограничением достижении максимального лечебного действия.

Побочные эффекты XT различают по времени их возникновения после начала приема. Условно выделяют непосредственные, ближайшие и отсроченные побочные эффекты. К непосредственным побочным эффектам, проявляющимся сразу или в течение первых суток, относятся тошнота, рвота, лихорадка, повышение температуры тела. Ближайшие побочные реакции проявляются в течение 7-10 дней (подавление костномозгового кроветворения, снижение уровня лейкоцитов, эритроцитов, диспептический синдром, неврологические нарушения, токсические поражения органов). Отсроченные побочные эффекты возможны через несколько недель и более, после окончания курса лечения.

В структуре осложнений XT на одно из лидирующих мест, по данным разных авторов, выходят токсические эффекты, оказываемые на миелоидный

росток кроветворения. Различные схемы ХТ в той или иной степени снижают (нейтрофилов) В периферической содержание гранулоцитов крови. Нейтропения частое гематологическое XTсамое осложнение онкологических больных, обусловленное поражением гранулоцитарного ростка кроветворения. Наличие нейтропении сопряжено c высоким бактериальной инфекции. Появление лихорадки у этих пациентов прямо коррелирует с интенсивностью ХТ. У 10-40% пациентов с солидными опухолями, получавших XT в стандартных дозах, развивается, так называемая, фебрильная нейтропения. Более чем у 20% пациентов с фебрильной нейтропенией регистрируется бактериемия при уменьшении количества нейтрофилов в крови до числа менее 1.0×10^9 /л. Это состояние представляет угрозу для жизни пациентов, так как при неправильном лечении может привести к септическому шоку и летальному исходу. Нейтропения III-IV степени является основным лимитирующим фактором, препятствующим началу XT и вызывающим необходимость снижения доз химиопрепаратов, задержку и/или отмену курсов лечения. Тромбоцитопения как осложнение ХТ также представляет клиническую проблему, наиболее грозными проявлениями которой, являются геморрагии, нередко фатальные, особенно при наличии сопутствующей инфекции. Анемия может вызывать значительное ухудшение качества жизни и переносимости XT.

Предполагается, что включение исследуемого препарата Доновит- BC^{\circledast} , как препарата «сопровождения», в схемы основного лечения, снизит токсическое влияние химиотерапии на внутренние органы и будет способствовать нормализации костномозгового кроветворения, стабилизации показателей гемодинамики и улучшению общего самочувствия пациентов.

5.2. Описание исследуемого препарата

Исследуемый препарат Доновит- $BC^{\text{®}}$, таблетки производства ООО «Астрафарм» является оригинальной разработкой научно-производственной фирмы «Аксомед ЛТД», представленной к клиническому изучению с целью решения вопроса о возможности регистрации препарата в Украине в качестве лекарственного средства.

Препарат Доновит- $BC^{\text{®}}$ относится к противоопухолевым средствам. В состав препарата входит экстракт корнеклубня аконита (борца) — 1 таблетка

содержит 10 мкг алкалоида аконитина, вспомогательные вещества – лактоза, кальция стеарат.

Фармакологическое действие.

Доновит-ВС® проявляет выраженную противоопухолевую активность относительно солидных опухолей с ангиогенеззависимым ростом. Препарат также значительно подавляет процесс метастазирования, уменьшая, как И объем. Противоопухолевый количество метастазов. так ИХ антиметастатический эффект носит дозозависимый характер и обусловлен реализацией двух механизмов: антиваскулярного (при суммарных дозах порядка МПД/2) и антиангиогенного (при суммарных дозах менее, чем $M\Pi \Pi \Pi (20)$. Антиангиогенный действия механизм обуславливает противоопухолевое и антиметастатическое действие только относительно новообразований злокачественных c ангиогенеззависимым ростом.

Предполагаемые показания к применению.

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

Препарат предполагается использовать при I-III стадии опухолевого процесса при:

- опухолях головного мозга (астроцитомы, глиобластомы, медуллобластомы, метастазы меланомы в головной мозг);
- опухолях молочной железы;
- раке предстательной железы;
- раке легких;
- раке матки;
- раке кишечника.

Возможные противопоказания.

Гиперчувствительность к компонентам препарата. Характер противопоказаний будет уточняться в процессе проведения клинических исследований.

Особые предостережения.

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

лактозу, потому его не следует назначать пациентам с редкостными наследственными формами непереносимости галактозы и дефицитом лактазы.

Способ применения и дозы.

По 1 таблетке 3 раза в день в течение 3-х месяцев. Возможно сочетание с лучевой и химиотерапией.

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

Побочные реакции.

Возможно появление реакции гиперчувствительности в виде высыпаний, крапивницы, чувства тяжести в эпигастральной области. Характер побочных реакций будет уточняться в процессе проведения клинических исследований.

Передозировка.

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

Особенности применения.

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

Использование при беременности и лактации. Данные отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Данные отсутствуют.

5.3. Доклинические исследования препарата Доновит-ВС

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

1. "Исследование специфической противоопухолевой активности агента BC-1 (название препарата Доновит-BC на этапе доклиники) по отношению к карциноме легких Льюис с низким метастатическим потенциалом (LLC/R9)".

- 2. "Сравнительное исследование специфической противоопухолевой активности агента BC-1 по отношению к вариантам карциномы Льюис LLC и LLC/R9 с разной зависимостью от ангиогенеза"
- 3. "Исследование специфической фармакологической активности препарата BC-1 по отношению к меланоме B16"
- 4. "Исследование специфической противоопухолевой активности агента BC-1 по отношению к вариантам карциномы Герена крыс с высокими и низкими темпами опухолевого роста"
- 5. "Исследование противоопухолевой и антиметастатической активности BC-1 по отношению к опухолевым моделям: карцинома легких Льюис LLC/R9, саркома (S 180) и лимфоидная лейкемия L1210"
- 6. "Исследование специфической противоопухолевой активности агента BC-1 по отношению к глиоме головного мозга крыс"
 - 7. "Влияние ВС-1 на длительность жизни мышей с карциномой Льюис"
- 8. "Сравнительное исследование противоопухолевой активности ВС-1 по отношению к асцитной и солидной формам саркомы Эрлиха"
- 9. "Определение максимально переносимой дозы (МПД) и анализ острой токсичности агента BC-1 на мышах и крысах"
- 10. "Исследование кумулятивных свойств и хронической токсичности агента ВС-1 на мышах"
 - 11. "Изучение иммунотоксичности ВС-1 на мышах"
- 12. "Исследование кумулятивных свойств и хронической токсичности агента BC-1 на свиньях породы вьетнамские вислобрюхие"

Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

- А) ВС-1 оказывает выраженное противоопухолевое действие в отношении злокачественных новообразований с ангиогенез-зависисимым ростом и малоэффективен в отношении опухолей с невыраженной васкулярной сетью. Это указывает на антиангиогенный механизм противоопухолевого действия данного агента.
- Б) ВС-1 оказывает противоопухолевое действие в отношении злокачественных новообразований головного мозга (на примере глиомы крыс), что выражается в увеличении продолжительности жизни более чем на 19 %.
- В) ВС-1 не оказывает противоопухолевого действия в отношении асцитной формы карциномы Эрлиха. В то же самое время солидная форма этой опухолевой модели является чувствительной к действию ВС-1, что проявляется

в выраженной стабилизации опухолевого роста, обеспечивающей торможение роста опухоли более чем на 77 %.

- Г) Метрономное введение BC-1 в суммарной дозе МПД/2 приводит к увеличению продолжительности жизни мышей с карциномой Льюис на 73%.
- Д) ВС-1 оказывает выраженное антиметастатическое действие в отношении опухолевых клеток LLC/R9 при пассивном и спонтанном метастазировании. В результате эксперимента установлено, что ВС-1 оказывает выраженное антиметастатическое действие по отношению к карциноме Льюис резистентной к cis-DDP. Процент торможения метастазирования, оцененного по среднему количеству метастазов в группе, составил 92,2%.
- Е) Выдвинутая гипотеза о том, что ВС-1 оказывает высокое противоопухолевое действие в отношении быстрорастущих опухолей, подтвердилась в опытах на двух вариантах карциномы Герена.
- Ж) Применение тест агента BC-1 в дозе МПД/2 оказалось не эффективным в отношении опухолевой модели L1210 лимфоидного происхождения.
- 3) ВС-1 в дозе МПД/2 проявил противоопухолевую активность в отношении саркомы S 180, которая выражалась в торможении роста опухоли на 60% на 19 сутки, после перевивки опухоли.
- И) Исследуемый тест-агент в дозе МПД/2 проявил противоопухолевую и антиметастатическую активность в отношении карциномы легких Льюис LLC, которая выражалась в излечении 40% животных и в отсутствии метастазов у 37% животных опытной группы.

Результаты доклинических исследований опубликованы в статье: ANTICANCER ACTIVITY OF ACONITINE-CONTAINING HERBAL EXTRACT BC1. Exp Oncol 2004 26,4, 307-311.

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

При лечении онкологических заболеваний III-IV клинической стадии, Доновит-ВС включался в схемы лечения, как: терапия «сопровождения» основного лечения; лечение последствий токсических и лучевых реакций; (симптоматическая) осложнений поддерживающая терапия поздних опухолевых процессов. Сроки лечения составили от 2-х месяцев до 2,5 лет. Улучшение определялось по общему самочувствию пациентов, стабилизации показателей гемодинамики, уменьшению проявлений компрессионного, отечного и диспепсического синдромов. Сроки наступления первичных эффектов - от 2-х недель до 1 месяца. Курсы лечения носили непрерывный характер с периодической консолидацией эффекта. Особенно отчетливый эффект, с пролонгированием сроков выживаемости, отмечался у больных с опухолями головного мозга и легких. Так, число позитивных реакций на лечение составило 70%, а у больных с опухолями указанных локализаций – 82%.

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

Побочных действий при использовании препарата Доновит-ВС не отмечалось ни в одном случае. Уход от лечения не сопровождался синдромом отмены. Более подробные сведения о клинических наблюдениях препарата представлены на сайте НПФ «Аксомед» www.aksomed.kiev.ua, donovit.com.

5.4. Результаты I фазы клинического исследования препарата Доновит- BC^{\circledast} .

І фаза клинического исследования препарата Доновит- ${\rm BC}^{\circledast}$, таблетки производства ООО «Астрафарм» была проведена на базе Ровенского областного онкологического диспансера. В исследование были включены 20 пациентов мужского и женского пола, в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом: колоректальный рак, ${\rm T}_{2\text{-}4}~{\rm N}_{0\text{-}2}~{\rm M}_0$ после хирургической резекции опухоли и 4-х курсов полихимиотерапии. Все включенные пациенты, методом простой рандомизации были распределены в соотношении 1:1 в 2 группы по 10 человек. Пациенты каждой из групп получали исследуемый препарат по различным схемам: І группа — по 1 таблетке 2 раза в день в течение 28 дней; ІІ группа — по 1 таблетке 3 раза в день в течение 28 дней. Задачами исследования являлись:

оценка переносимости и выявление возможных побочных реакций на исследуемый препарат, и сравнение переносимости двух различных схем лечения исследуемым препаратом.

Данные, полученные в исследовании, позволили сделать вывод о хорошей переносимости исследуемого препарата во всех изучаемых схемах лечения. Препарат не оказал отрицательного влияния на результаты объективных клинических и лабораторных исследований, что позволило выразить обобщенную оценку переносимости лечения, как «хорошую» в обеих сравниваемых группах.

6. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования являлась оценка эффективности и переносимости препарата Доновит- BC^{\circledast} , таблетки производства ООО «Астрафарм», применяемого у пациенток с раком молочной железы на фоне химиотерапии в сравнении с группой пациенток, получающих только химиотерапию.

Задачи исследования:

- изучить влияние исследуемого препарата на степень проявления токсичности химиотерапии;
- изучить влияние исследуемого препарата на качество жизни пациентки;
- изучить влияние исследуемого препарата, применяемого на фоне XT, на динамику размеров опухолевого образования;
- сравнить результаты лечения, полученные в основной и контрольной группах, с целью установления превышающей эффективности лечения в группе пациентов, получающих химиотерапию + Доновит-ВС® в сравнении с группой пациентов, получающих только химиотерапию.

7. ОПИСАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

7.1. Дизайн исследования

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

7.2 Количество пациентов (запланированное и проанализированное)

Запланированное количество: 60 пациенток (30 пациенток — основная группа и 30 пациенток — контрольная группа).

Количество пациенток, рандомизированных в исследование – 60. Количество пациенток, закончивших исследование по протоколу - 60.

7.3. Общее описание исследования

В исследовании приняли участие 60 пациенток, находящихся на лечении в отделении опухолей молочной железы и головы-шеи Ровенского областного онкодиспансера соответствующих критериям включения/исключения, протоколе исследования. У пациенток, включенных в описанным исследование, был диагностирован рак молочной железы $(T_1N_{1-3}M_0, T_2N_{0-3}M_0, T_2N_{0-3}M_0, T_2N_0)$ $T_3N_{0-3}M_0$), подтвержденный данными гистологического или цитологического исследования. Всем была пациенткам назначена неоадъювантная полихимиотерапия по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м² плюс циклофосфамид в дозе 600 мг/м^2).

После клинической оценки, подходящим кандидатам предоставляли устную и письменную информацию об исследуемом препарате и исследовании. Всем потенциальным участницам исследования предоставлялось время для обдумывания своего участия в исследовании и возможность задать вопросы исследователю. У всех потенциальных участниц исследования было получено письменное информированное согласие перед началом любых процедур исследования.

Потенциальные пациентки проходили скрининговые процедуры на Визите 1. Скрининг длился до 7 дней.

Если пациентка отвечала всем критериям включения/не включения, ее распределяли, методом простой рандомизации, в одну из групп лечения: основную или контрольную. Пациентки основной и контрольной групп получали неоадьювантную полихимиотерапию в соответствии с международными стандартами лечения рака молочной железы по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м 2 плюс циклофосфамид в дозе 600 мг/м 2). Кроме этого, пациентки основной группы на фоне XT получали исследуемый препарат Доновит-BC 8 , таблетки производства ООО «Астрафарм».

B ₁	B 2	В 3	B 4	B 5	B 6		
Д (- 7-0)	Д0	Д21	Д42	Д63	Д90(±3)		
Скрининг	Рандомиза-				Заключ.		
	ция				визит		
	Основная группа						
	X имиотерапия + Доновит- $BC^{\mathbb{R}}$						
	1-й курс XT 2-й курс XT 3-й курс XT 4-й курс XT						
	$\downarrow \downarrow$	$\downarrow \downarrow$	$\downarrow \downarrow$	$\downarrow \downarrow$	V		
		Кол	нтрольная груг	ппа			
	Химиотерапия						
	↓	V	V	↓			
В - визит							
Д - день							

Таблица 1 - План терапии в основной и контрольной группе

Каждой пациентке планировали проведение 4-х курсов химиотерапии. Пациентки, принявшие менее 4-х курсов химиотерапии, могли продолжать участие в исследовании, не зависимо от того в какую группу, основную или контрольную, они входили. В анализ эффективности включались пациентки, принявшие не менее 2-х курсов XT.

Регистрация данных обследования пациентов (Визиты) производилась в следующие временные точки: до начала лечения, затем каждые 3 недели (после проведения очередного курса XT) в течение 3-х месяцев. Последний, заключительный визит выполнялся на 90 день от начала лечения, не зависимо от того, сколько курсов XT приняла пациентка.

Перед началом исследования каждой пациентке проводили: физическое обследование, рентгенографию грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, общий развернутый анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ в покое, тест на беременность определяли функциональное состояние по шкале ECOG. Исходная оценка перед началом лечения также включала оценку размеров опухоли по данным маммографии.

Все, включенные в исследование пациентки, имели функциональный статус по шкале ECOG от 0 до 2 баллов и ожидаемую продолжительность жизни не менее 12 недель. Дополнительные критерии включали достаточный резерв костного мозга (содержание лейкоцитов \geq 2,0 х 10^9 кл/л, нейтрофилов \geq 1,5 х 10^9 кл/л; тромбоцитов \geq 100х 10^9 /л, уровень гемоглобина \geq 100 г/л), а также

достаточную функцию печени и почек (АСТ, АЛТ не превышали верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза; общий билирубин не превышал верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза; креатинин не превышал верхнюю границу нормы более чем в 1,25 раза). Больных не включали в исследование в случае наличия клинически значимых предсердных или желудочковых аритмий в анамнезе, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда в течение предшествующих 12 месяцев, а также любого нестабильного терапевтического или психиатрического состояния, которое, по мнению исследователя, могло нарушить способность пациентки завершить исследование или препятствовать участию в нем. Не могли участвовать в исследовании беременные или кормящие грудью.

В процессе исследования, больным, после каждого курса химиотерапии, проводили физическое обследование, регистрировали субъективные жалобы, проводили общий развернутый анализ крови, биохимический анализ крови, анализ мочи, ЭКГ, определяли функциональное состояние по шкале ЕСОG. Кроме этого, больные на Визитах 1, 4 и 6 заполняли анкету качества жизни EORTC QLQ - С 30. После каждого курса XT проводили оценку токсичности химиотерапии согласно критериям ВОЗ по шкале СТС NCIC.

Через 3 месяца после начала терапии, на визите 6 пациенткам проводили маммографию, с целью оценки ответа опухоли на лечение.

Главной переменной в данном исследовании являлась степень проявления токсичности химиотерапии в процессе лечения. Вторичные переменные - уровень качества жизни пациентки в процессе лечения и динамика размеров опухолевых образований к окончанию курса лечения (по данным маммографии).

Переменными переносимости были: наличие и характер нежелательных явлений, их связь с исследуемым препаратом, динамика жизненно важных показателей (АД, ЧСС, t тела), динамика данных ЭКГ, динамика лабораторных показателей (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови).

Все больные, получившие, по крайней мере, два курса лечения, считались пригодными для оценки эффективности лечения исследуемым препаратом. Все

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

рандомизированные больные, принявшие хотя бы одну дозу исследуемого

препарата, оценивались в отношении переносимости.

Результаты всех проводимых обследований пациентки, регистрировались в

первичной и вторичной медицинской документации (ИРФ).

7.4. Рандомизация

Распределение пациентов в группы лечения производилось на основании

рандомизационной схемы, сформированной на основе таблицы случайных

чисел, полученных при помощи генерации случайных чисел программы MS

Excel.

Для проведения процедуры распределения в группы лечения, Спонсор

предоставил исследователю конверты, пронумерованные в соответствии с

рандомизационной схемой. На конвертах обозначался рандомизационный

номер пациентки (от 01 до 60), в конверте – группа, в которую должна быть

распределена пациентка. Рандомизационные номера присваивались пациенткам

в хронологической последовательности в соответствии с присвоением им

скрининговых номеров. На конверте исследователь указывал инициалы

пациентки и дату рандомизации. В процессе исследования велся журнал

скрининга/рандомизации пациенток.

7.5. Продолжительность участия пациентки в исследовании

Продолжительность участия пациентки в исследовании составила 3

месяца + (3-7) дней, из них: до 7 дней составлял скрининг и 3 месяца – лечение.

7.6. График процедур исследования

Регистрация изучаемых показателей производилась до начала лечения,

затем перед началом 2-го, 3-го, и 4-го курса XT и через 90 дней от начала XT.

Периодичность обследования пациенток и регистрация полученных

данных производились в соответствие со следующим графиком:

Отчет о клиническом исследовании Код исследования: AF-DN-3/f .2/10.14.

Таблица 2 - График процедур исследования

Точки регистрации данных	Скрининг	1-й курс ХТ	2-й курс XT ¹	3-й курс XT ¹	4-й курс XT ¹	Через 27- 30 дней после 4-го курса ХТ
Дни	Д (-7-0)	Д0	Д 21	Д 42	Д 63	Д 90(±3)
Визиты	1	2	3	4	5	6
Анамнез	*					
Получение письменного Информированного согласия	*					
Тест на беременность	*					
Маммография	*					*
R-графия ОГК	*					
УЗИ ОБП	*					
ЭКГ	*		*	*	*	*
Объективное обследование	*		*	*	*	*
общий анализ мочиобщий анализ кровиб/х анализ крови	*		*	*	*	*
Оценка функционального состояния пациентки по шкале ECOG	*		*	*	*	*
Оценка степени токсичности терапии по шкале СТС NCIC			*	*	*	*
Оценка качества жизни по шкале EORTC QLQ - C 30	*			*		*
Оценка соответствия пациентки критериям включения/не вкл.		*				
Рандомизация, назначение лечения		*				
Выдача исследуемого препарата		*	*	*	*	
Выявление и регистрация возможных ПЯ/ПР			*	*	*	*

 $^{^{1}}$ Обследование пациенток и регистрации данных проводились за 1-2 дня до начала каждого курса XT.

7.7. План визитов

Визит 1 (скрининг):

- регистрация демографических и физических данных (возраст, рост, масса тела);
- сбор анамнеза (в т.ч. информация о сопутствующих заболеваниях и приеме сопутствующих лекарственных средств);
- тест на беременность (для женщин репродуктивного возраста);
- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- маммография;
- УЗИ органов брюшной полости;
- рентгенография органов грудной клетки;
- ЭКГ в покое;
- оценка функционального состояния пациентки шкале ECOG;
- оценка качества жизни пациентки по шкале EORTC QLQ С 30;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови.

Визит 2 (перед проведением 1-го курса XT):

- определение соответствия пациентки критериям включения/не включения;
- рандомизация;
- назначение лечения;
- выдача исследуемого препарата.

Визит 3 (перед проведением 2-го курса ХТ):

- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- регистрация проводимой терапии, включая сопутствующую;
- ЭКГ в покое;
- оценка функционального состояния пациентки шкале ECOG;
- оценка степени токсичности терапии по шкале СТС NCIC;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- регистрация ПЯ/ПР;

• выдача/учет исследуемого препарата.

Визит 4 (перед проведением 3-го курса XT):

- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- регистрация проводимой терапии, включая сопутствующую;
- ЭКГ в покое;
- оценка функционального состояния пациентки шкале ECOG;
- оценка степени токсичности терапии по шкале СТС NСІС;
- оценка качества жизни пациентки по шкале EORTC QLQ С 30;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- регистрация ПЯ/ПР;
- выдача/учет исследуемого препарата.

Визит 5 (перед проведением 4-го курса ХТ):

- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- регистрация проводимой терапии, включая сопутствующую;
- ЭКГ в покое;
- оценка функционального состояния пациентки шкале ECOG;
- оценка степени токсичности терапии по шкале СТС NCIC;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- регистрация ПЯ/ПР;
- выдача/учет исследуемого препарата.

Визит 6 (заключительный, через 27-30 дней после 4-го курса XT):

- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- регистрация проводимой терапии, включая сопутствующую;
- маммография;
- ЭКГ в покое;
- оценка функционального состояния пациентки шкале ECOG;
- оценка степени токсичности терапии по шкале СТС NCIC;
- оценка качества жизни пациентки по шкале EORTC QLQ С 30;

Отчет клинического исследования

Код исследования: AF-DN-3/f .2/10.14.

Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- регистрация ПЯ/ПР.

7.8. Процедуры и методы исследования

1). Получение Информированного согласия.

До начала каких-либо диагностических и лечебных процедур, связанных с данным исследованием, у всех потенциальных участниц было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Каждая пациентка собственноручно, в 2-х экземплярах заполнила и подписала Форму информированного согласия, один экземпляр которой был выдан ей на руки, другой - оставался в исследовательском центре для последующего хранения в течение 15 лет.

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

2). Сбор анамнеза.

Анамнез жизни и заболевания проводился по общепринятой методике и включал: данные маммографии, характеристику опухоли, стадию заболевания, результаты R-графии ОГК и УЗИ ОБП, сопутствующие заболевания, терапию, которую пациентка принимала в течение последних 3-х месяцев. Анамнез жизни и заболевания пациентки был отражен в первичной документации и ИРФ.

3). Тест на беременность.

Женшины Проводился при помощи тест-полосок моче. репродуктивного возраста, на момент включения в исследование, использовали адекватные методы контрацепции и были согласны продолжить их применение в течение всего исследования и 30 дней после последнего приема исследуемого препарата. Приемлемыми методами контрацепции считались: внутриматочная барьерный метод (презерватив, противозачаточный спираль, шеечный колпачок либо спермицид), гормональная контрацепция, выполненная ранее хирургическая стерилизация.

4). Объективный осмотр.

Включал в себя оценку общего состояния пациентки, осмотр по органам и системам. В первичной документации и ИРФ отмечался результат

обследования каждой системы на первом визите. На последующих визитах в первичную документацию и ИРФ вносили данные об изменениях, зафиксированных в ходе осмотра. Выявленным изменениям давалась краткая оценка на предмет их соответствия ПЯ/ПР.

5). Измерение ЧСС, АД и температуры тела.

Измерение ЧСС, АД и температуры тела производились при каждом визите в процессе исследования. Измерение артериального давления производили по стандартной методике, после 15-минутного отдыха пациента, трехкратно с перерывами между измерениями не менее 10 минут. В ИРФ фиксировали средние значения результатов трехкратного измерения. ЧСС измеряли однократно.

Температуру тела измеряли в подмышечной впадине, ртутным термометром.

- **6). ЭКГ в покое** проводилось до начала лечения, затем перед каждым курсом XT и на заключительном визите.
- В случае значимых изменений ЭКГ, предусматривалось проведение эхокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ, консультация кардиолога.
- **7) R-графия ОГК и УЗИ ОБП** проводились на этапе скрининга или учитывались результаты исследований, проведенных не ранее, чем за 4 недели до скрининга.
- **8).** Оценка функционального состояния по шкале ECOG, предназначенной для определения работоспособности онкологических больных по степеням от 0 до 4, где 0 больной сохраняет полную активность; 4 не может выполнять самообслуживание.

 Балл
 Признак

 0
 Нет симптомов

 1
 Есть симптомы, но повседневная активность сохранена

 2
 Проводит менее половины дневного времени в постели

 3
 Проводит в постели половину дневного времени и более

 4
 Не встает, требует ухода

Таблица 3 - Шкала ECOG

9). Оценка токсичности химиотерапии проводилась по шкале оценки токсичности, Common Toxicity Criteria NCIC, (CTC NCIC).

В шкале приведены объективные и субъективные проявления различных видов токсичности химиотерапии по 5 градациям: 0 — нет токсичности, 1 —

малая токсичность, 2 — средняя токсичность, 3 — тяжелая токсичность и 4 — угрожающая жизни токсичность.

Оценка токсичности химиотерапии по шкале проводилась после каждого курса XT, а также на заключительном визите.

Таблица 4 – Шкала оценки токсичности химиотерапии

1 аолица 4 — шкала оценки токсичности химиотерапии							
Показатель	Степень токсичности						
	0	1	2	3	4		
Гемоглобин, г/л	>110 г/л	95-109 г/л	80-94 г/л	65-79 г/л	<65 г/л		
Лейкоциты 10 ⁹ /л	>4,0	3-3,9	2-2,9	1,0-2,0	<1,0		
Нейтрофилы 10 ⁹ /л	>2	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5		
Тромбоциты 10 ⁹ /л	>100	75-99	50-74	25-49	<25		
Кровотечение	Отсутствует	Слабые петехии	Не требуют лечения, или перелив. крови	Выраженное, требует перелив.крови до 4 раз по 500 мл	Необходимо перелив. крови >, чем 4 раза по 500 мл		
Билирубин	<1,25 x N ^a	1,25-2,5 x N ^a	$1,25-5,0 \times N^a$	5,1-10,0 x N ^a	$> 10.0 \times N^{a}$		
АСТ, АЛТ	<1,25 x N ^a	1,25-2,5 x N ^a	$1,25-5,0 \times N^a$	$5,1-10,0 \times N^a$	$> 10.0 \times N^{a}$		
Диарея	Отсутствует	Исчезает	Терпима	Нетерпима,	Геморагии и		
		меньше, чем за 2 суток	больше 2 суток	требует лечения	дегидратация, требует в/в вливания жидкости		
Тошнота, рвота	Отсутств.	Тошнота	Рвота, которая проходит	Рвота, которая требует лечения	Нестерпимая рвота		
Состояние полости рта	Без изменений	Зуд, изжога, эритема	Эритема, язвы, прием пищи свободный	Язвы, тяжело принимать пищу, необходима только жидкая еда	Принимать пищу невозможно		
Протеинурия	Отустств.	1+<0,3 г/л	2-3+<3-10 г/л	4+<10 г/л	Нефротический синдром		
Гематурия	Отсутств.	Микроскопиче- ская	Макроскопиче- ская	Макроскопиче- ская+сгустки	Обструкционная уропатия		
Легочные изменения	Отсутств.	Рентгенологи- ческие изменения минимальны	Умеренные симптомы, которые не требуют специального лечения	Периодическая одышка в покое	одышка постоянная, требует постоянного нахождения в постели		
Температура	Нормальная	Меньше 38°C	38°C-40°C	Больше 40°C	Повышение температуры со снижением АД/коллапс		

Аллергичес-	Отсутств.	Дерматит или	Бронохоспазм,	Бронхоспазм,	Анафилактичес
кие реакции		отек	не требующий	требующий	кий шок
I/ OAVAYY YO	Omaymamp	00000000	лечения	лечение	Harmany
Кожные	Отсутств.	эритема	Сухое	Мокрое	Некрозы,
проявления			шелушение,	шелушение, язвы	требующие
			везикулы, зуд	извы	оперативного вмешательства,
					дерматит со
					слущиванием
Волосы	Без изменений	Минимальная	Умеренная	Полная, но	Полная, но
Болосы	вез изменении	потеря волос	гнездовая	восстановимая	невосстановимая
		потери волос	алопеция	алопеция	алопеция
Инфекция	Отсутств.	Местная	Средней	Тяжелая	Угрожающая,
пифекция	Oley Telb.	11100111071	степени	17171071071	сепсис
Нарушения	Отсутств.	Синусовая	Однофокусная	Многофокусная	Желудочковая
сердечного	010/1012.	тахикардия	желудочковая	экстрасистолия	тахикардия
ритма		> 100 уд/мин в	экстрасистолия,	F	
•		покое	мерцательная		
			аритмия		
Нарушения	Отсутств.	Бессимптомные	Проходящая	Симптоматиче	Симптоматиче
функции	•	нарушения	симптоматичес	ская	ская
сердца		сердечной	кая	дисфункция,	дисфункция, не
_		деятельности	дисфункция, не	коррегируемая	коррегируемая
			требующая	лечением	лечением
			лечения		
Перикардит	Отсутств.	Бессимптомное	Симптоматиче	Тампонада,	Тампонада,
		накопление	ские	требующая	требующая
		жидкости	нарушения, не	лечения,	хирургического
			требующие	функции	вмешательства
			лечения	миокарда	
Нейротоксич-	Насторожен-	Проходящая	Сонливость/вр	Сонливость/вр	Кома
ность:	ность	сонливость	емя, которое	емя, которое	
состояние			нет сна <50%	нет сна >50%	
Периферичес-		Парестезии/ил	Тяжелые	Непереносимы	Паралич
кие	Отсутств.	и снижение	парестезии,	е парестезии,	
нейропатии		сухожильных	умеренная	потеря	
		рефлексов	слабость	двигательных	
р б	0	D	V	реакций	D
Запорыб	Отсутств.	Редкие	Умеренные	Зуд живота	Вздутие
Гол-В	Omay == ====	Cross	Visanarraa	Cyymr	живота, рвота
Больв	Отсутств.	Слабая	Умеренная	Сильная	Непереносимая,
					требующая
					применения наркотиков
ът∂		 ных показателей			наркотиков

 N^a – верхняя граница нормальных показателей.

б - запоры, которые не связаны с применением наркотиков.

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

10). Оценка качества жизни производилась при помощи анкеты Европейской организации исследования и лечения рака EORTC QLQ - С 30 (Приложение В).

Анкета EORTC QLQ - С 30 состоит из 9 основных шкал: 5 функциональных шкал, отражающих физическое, ролевое, познавательное, эмоциональное, социальное функционирование; 3 симптоматических шкалы, включающих утомляемость, боль, тошноту и рвоту; шкала общего состояния здоровья и уровня качества жизни. Также в анкету включены дополнительные симптомы (одышка, нарушение сна, снижение аппетита, запор, понос и денежные затруднения, которые вызвало само заболевание и его лечение). Состояние по каждой из шкал оценивали в пределах 4 градаций: нет – 1 балл; скорее нет, чем нет – 2 балла; скорее да, чем нет – 3 балла; да – 4 балла.

Для облегчения интерпретации полученных данных, в соответствии с рекомендациями EORTC, все шкалы и отдельные вопросы были линейно трансформированы и измерялись в пределах от 0 до 100 баллов (максимально возможное количество баллов принято за 100).

В каждом конкретном случае общий балл высчитывался по формуле:

$$S_y = \frac{S_x - S_{min}}{S_{max} - S_{min}} \cdot 100$$

Анкету пациентка заполняла самостоятельно. Расчёт индекса качества жизни по каждой из шкал производил исследователь.

11) Маммография проводилась до начала лечения и на заключительном визите.

Проводили измерение двух наибольших диаметров опухолевого образования (предпочтительно взаимоперпендикулярных).

Интерпретация маммологических снимков проводилась согласно критериям RECIST 1.1.

12). Лабораторные исследования проводились на скрининге, затем перед каждым курсом химиотерапии (начиная со 2-го курса) и при заключительном визите.

Лабораторные исследования проводились по следующим показателям:

- общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, гематокрит, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ);
- общий анализ мочи (pH, удельный вес, белок, сахар, лейкоциты, эритроциты, эпителиальные клетки, соли);

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

В случае изменения какого-либо из лабораторных показателей, врачисследователь делал заключение о его клинической значимости.

13). Выявление и регистрация возможных ПЯ/ПР.

Выявление ПЯ/ПР производилось на основании жалоб пациента, данных объективного осмотра и данных лабораторных исследований.

Опрос пациента на предмет возникновения ПЯ/ПР производился исследователем на каждом визите в процессе исследования.

14) Дополнительные методы обследования.

В процессе проведения исследования, врач-исследователь, при необходимости, мог использовать любые другие лабораторные, инструментальные и клинические методы обследования для диагностики и оценки состояния пациентов.

8. КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ

8.1. Критерии включения пациентов в исследование

В исследование включались пациентки, соответствующие следующим критериям:

- женщины в возрасте от 18 до 65 лет;
- диагноз: рак молочной железы $(T_1N_{1-3}M_0, T_2N_{0-3}M_0, T_3N_{0-3}M_0)$, подтвержденный данными гистологического или цитологического исследования;
- пациентки, которым показана неоадъювантная полихимиотерапия;
- наличие опухолевого образования, которое можно объективно оценить в двух измерениях;
- функциональное состояние пациентки по шкале ECOG соответствует 0-2 балла;
- прогнозируемая продолжительность жизни не менее 12 недель (3 месяца);
- для женщин репродуктивного возраста отрицательный результат теста на наличие беременности, а также использование надежных средств контрацепции в период исследования;
- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

8.2. Критерии не включения пациенток в исследование

В исследование не включались пациентки, имеющие хотя бы один из следующих критериев:

- известная гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата;
- беременность, лактация;
- другие злокачественные заболевания (кроме базалиомы или рака шейки матки in situ);
- число лейкоцитов < 2,0 х 10⁹ кл/л;
- количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9 \, \text{кл/л};$
- количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9 \, \text{кл/л};$
- уровень гемоглобина < 100 г/л;
- креатинин превышает верхнюю границу нормы более чем в 1,25 раза;
- трансаминазы (AcAT, AлAT) и щелочная фосфатаза превышают верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза; общий билирубин превышает верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза;
- предсердные или желудочковые аритмии в анамнезе, носившие клинически значимый характер или требовавшие лечения;
- сердечная недостаточность, в т.ч. в анамнезе;
- инфаркт миокарда в течение предшествующих 12 месяцев;
- любое нестабильное терапевтическое или психиатрическое состояние, которое, по мнению исследователя, может нарушить способность пациента завершить исследование или препятствовать участию в исследовании;
- необходимость приема нерекомендуемых препаратов;
- участие в любом другом клиническом испытании.

8.3. Критерии досрочного выбывания пациентов из исследования

Любая пациентка могла отозвать информированное согласие и прекратить участие в исследовании в любое время и по любой причине. Кроме того, пациентка могла быть отстранена исследователем от приема исследуемого препарата и от участия в исследовании при следующих обстоятельствах:

- возникновение в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных ПЯ/ПР, требующих отмены препарата;
- значительное ухудшение общего состояния пациентки в период исследования;

- необходимость назначения препаратов, недопустимых к применению в рамках данного исследования;
- несоблюдение пациенткой режима лечения;
- несоблюдение пациенткой процедур, предусмотренных протоколом.

В случае досрочного выбывания пациентки из исследования, исследователю рекомендовалось для оценки безопасности исследуемой терапии, выполнить визит, на котором необходимо провести процедуры Визита 6.

9. ИССЛЕДУЕМЫЙ ПРЕПАРАТ: МАРКИРОВКА, ПОЛУЧЕНИЕ, УЧЕТ И ХРАНЕНИЕ

9.1. Исследуемый препарат

Название: Доновит-ВС®.

Лекарственная форма: таблетки.

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

Фармакотерапевтическая группа. Противоопухолевые средства.

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

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

Производитель: ООО «Астрафарм».

9.2. Маркировка

исследуемого этикетке/упаковке препарата была приведена следующая информация: название производителя, адрес; название препарата; состав; форма выпуска; номер серии; условия хранения; дата выпуска, дата конечного срока использования (число, месяц, год); обозначение: «Хранить в недоступном ДЛЯ детей месте»; обозначение: «Для клинического исследования».

9.3. Условия передачи, учета и возврата исследуемого препарата

Исследуемый препарат был предоставлен клинической базе Спонсором (ООО НПФ «Аксомед ЛТД»). Передача препарата была подтверждена актом передачи. В акте указывалось количество исследуемого препарата, серия и дата передачи.

Исследуемый препарат использовался только в целях проведения данного

клинического исследования в строгом соответствии с протоколом.

Исследуемый препарат выдавался пациентке в соответствии со схемой рандомизации на Визитах 2, 3, 4 и 5 в количестве, необходимом для лечения в течение 3-4-х недель. Пациентки во время каждого последующего визита в клинику приносили все использованные и неиспользованные упаковочные материалы, а также неиспользованные таблетки.

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

Подсчет исследуемых препаратов документировался на протяжении всего исследования. После завершения исследования, исследователь представил Спонсору отчет об использовании исследуемого препарата.

9.4. Условия хранения

Исследуемый препарат хранился в защищенном от света месте, при температуре до 25°C, в помещении, доступ к которому имеется только у ответственного исследователя и уполномоченного им лица.

Пациенты, получавшие исследуемый препарат, были проинструктированы об условиях его хранения.

10. ЛЕЧЕНИЕ

10.1. Схема лечения

Пациентки основной и контрольной групп получали неоадьювантную полихимиотерапию, в соответствии с международными стандартами лечения рака молочной железы, по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м 2 плюс циклофосфамид в дозе 600 мг/м 2) в виде 4-х курсов с интервалом в 3 недели.

В процессе лечения допускалась модификация дозы противоопухолевых препаратов, как в сторону уменьшения, так и в сторону наращивание дозы, основанная на мониторировании параметров крови и оценке других токсических эффектов XT.

По окончании курса лечения рассчитывалась кумулятивная доза каждого из применяемых препаратов XT.

<u>Кроме этого, пациентки основной группы, одновременно с XT получали исследуемый препарат Доновит-ВС $^{®}$, таблетки производства ООО «Астрафарм» по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев.</u>

Каждой пациентке планировали проведение 4-х курсов химиотерапии.

Пациентки, принявшие менее 4-х курсов химиотерапии, продолжали участие в исследовании, не зависимо от того в какую группу, основную или контрольную, они входили. Последний, заключительный визит выполнялся на 90 день от начала лечения, не зависимо от того, сколько курсов ХТ приняла пациентка. В анализ эффективности включались пациентки, принявшие не менее 2-х курсов ХТ.

10.2. Сопутствующая терапия

Режим АС относится к числу высокоэметогенных и требует проведения профилактики тошноты и рвоты. С этой целью проводилась премедикация противорвотными препаратами. Пациенткам назначали антагонист 5-НТ3-рецепторов ондансетрон 8 мг в/в за 30 минут до начала химиотерапии и дексаметазон 12 мг в/в за 30 минут до начала химиотерапии в 1-й день, затем ондансетрон по 8 мг/сут. внутрь в дни 2—4.

В качестве сопутствующей терапии, пациентам, по показаниям, назначали кардиопротекторы и гепатопротекторы.

В процессе исследования также разрешался прием препаратов, постоянно принимаемых пациенткой для лечения сопутствующих заболеваний.

10.3. Запрещенное лечение

В процессе исследования пациентам не разрешалось применение следующих групп препаратов:

- средств, обладающих иммуномодулирующим действием;
- иммуносупрессоров;
- биостимуляторов, биоингибиторов, адаптогенов.

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

10.4. Контроль за соблюдением пациентом схемы назначения исследуемого препарата

Контроль за соблюдением пациенткой схемы назначения исследуемого препарата, осуществлялся исследователем путем подсчета количества выданных и возвращенных (неиспользованных) пациентом таблеток.

Пациентки во время каждого визита в клинику приносили все использованные и неиспользованные упаковочные материалы, а также неиспользованные таблетки. Данные о каждой выдаче и о каждом возврате исследуемого препарата вносились в журнал учета исследуемых препаратов.

После окончания курса лечения исследователь определял коэффициент «приверженности лечению» пациента по формуле:

$$K_{npus.nevenuro} = \frac{(A-B)}{A} \times 100\%$$
,

где:

А – количество таблеток, которые необходимо было принять,

В – количество возвращенных таблеток.

«Приверженность лечению», составляющая менее 80% расценивалась исследователем, как «неудовлетворительная» и данная пациентка не должна была включаться в анализ эффективности.

В данном исследовании коэффициент «приверженности лечению» у всех пациенток был более 80%.

11. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Главная переменная:

• степень проявления токсичности химиотерапии в процессе лечения (по шкале токсичности СТС NCIC).

Вторичная переменная:

- уровень качества жизни пациентки в процессе лечения (по анкете Европейской организации исследования и лечения рака EORTC QLQ - С 30);
- динамика размеров опухолевых образований к окончанию курса лечения (по данным маммографии).

Оценка токсичности химиотерапии производилась по соответствующим для применяемой XT клиническим и лабораторным показателям (по каждому в

отдельности), таким как: лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, нарушение функции печени, диарея, тошнота, рвота, состояние полости рта, кожные проявления, алопеция, нарушения сердечной деятельности и др.

Для оценки ответа опухоли на лечение использовались критерии эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST 1.1:

<u>Полный ответ</u> – исчезновение всех очагов, при отсутствии появления новых.

<u>Частичный ответ</u> – уменьшение на 30% и более всех измеряемых опухолевых образований при условии отсутствия признаков появления новых метастазов или прогрессирования старых.

<u>Стабилизация процесса</u> – не отмечается уменьшения, достаточное для оценки как частичного регресса, или увеличение, которое можно оценить как прогрессирование.

<u>Прогрессирование процесса</u> предполагает увеличение наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированной во время наблюдения, на 20% или появление новых очагов.

Клинически значимый ответ определялся, как полный/частичный регресс (подтвержденный) либо стабилизация процесса.

12. ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ

12.1. Переменные переносимости

При оценке переносимости исследуемого препарата учитывались:

- наличие и характер нежелательных явлений, их связь с исследуемым препаратом;
- динамика жизненно важных показателей (АД, ЧСС, t тела);
- динамика данных ЭКГ;
- динамика лабораторных показателей.

12.2. Методы и сроки оценки показателей переносимости

В процессе исследования проводился тщательный мониторинг состояния пациенток. С этой целью во время каждого визита исследователь задавал пациентке вопросы, касающиеся ее самочувствия, производил физикальный осмотр, измерение АД, ЧСС и t тела. Заболевания, признаки или симптомы и/или не соответствующие норме лабораторные показатели, которые наблюдались у пациентки до включения в исследование, не считались

побочными реакциями, если они проявляются в ходе испытания, за исключением тех случаев, когда происходило ухудшение по интенсивности или частоте их проявления. Изменения лабораторных показателей расценивались, как побочные реакции исследуемого препарата, в том случае, если они, по мнению исследователя, не являлись следствием, применяемой химиотерапии.

Сбор информации о ПЯ/ПР начинался после того, как пациентка подписала форму информированного согласия, и у нее был применен исследуемый препарат, и продолжался до завершения пациенткой участия в исследовании.

Информация обо всех, возникших в процессе исследования нежелательных явлениях, связанных и не связанных с процедурами протокола, а также обо всех клинически значимых изменениях лабораторных показателей, регистрировалась в истории болезни и в ИРФ. Для каждого случая ПЯ/ПР оценивались: его продолжительность, выраженность, серьезность, причинноследственная связь с исследуемым препаратом. Описывались предпринятые действия, проведенное сопутствующее лечение и исход явления, а также, явилось ли данное ПЯ/ПР причиной досрочного прекращения пациенткой участия в исследовании.

12.3. Шкала оценки переносимости

Переносимость препарата оценивалась исследователем по следующей категориальной шкале:

Таблица 5 — Шкала оценки переносимости

Сатегория

Описание категории

Категория	Описание категории
Хорошая	При объективном осмотре в динамике не выявляются какие-
	либо патологические изменения или клинически значимые
	отклонения;
	пациент не отмечает появления ПЯ/ПР.

Удовлетвори-	При объективном осмотре в динамике выявляются							
тельная	незначительные изменения, которые носят преходящий							
	характер и не требуют проведения дополнительных							
	медицинских мероприятий							
	и/или							
	наблюдаются незначительные ПЯ/ПР, не причиняющие							
	ерьезных проблем пациенту и не требующие отмены							
	препарата.							
Неудовлетво-	При объективном осмотре в динамике выявляются							
рительная	патологические изменения, требующие отмены препарата и							
	проведения дополнительных медицинских мероприятий							
	и/или							
	имеет место ПЯ/ПР, оказывающее значительное							
	отрицательное влияние на состояние больного, требующее							
	отмены препарата и применения дополнительных							
	медицинских мероприятий.							

13. ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ/РЕАКЦИИ (ПЯ/ПР)

13.1. Определение ПЯ/ПР

Побочная реакция (ПР) - к побочным реакциям следует отнести все отрицательные или непредвиденные реакции, связанные с введением любой дозы лекарственного средства (ЛС), при условии, что существует хотя бы минимальная вероятность причинно-следственной связи между ЛС и побочной реакцией, т.е. взаимосвязь нельзя исключить.

Побочное явление (**ПЯ**) — любое нежелательное медицинское проявление у исследуемого субъекта, которое не обязательно имеет причинную связь с применением лекарственного средства (изменения лабораторных данных, симптом или заболевание, которые совпадают по времени с применением исследуемого препарата).

Серьезная побочная реакция или серьезное побочное явление - любое при нежелательное медицинское проявление применении исследуемого препарата (независимо дозировки), которое приводит: смерти, представляет угрозу жизни, требует госпитализации или увеличения срока приводит длительной значительной госпитализации; ИЛИ потере

трудоспособности или инвалидности; к врожденным аномалиям или недостаткам развития.

Несерьезная побочная реакция - это нежелательная реакция, не попадающая под категорию серьезной.

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

13.2. Оценка степени тяжести ПЯ/ПР

- **легкая** явления транзиторны, не влияют на повседневную активность пациента;
- **средняя** явления причиняют пациенту некоторое неудобство и могут повлиять на его повседневную активность;
- **выраженная** явления причиняют пациенту неудобство и мешают выполнению повседневной активности.

13.3. Связь ПЯ/ПР с исследуемым препаратом

Оценка причинно-следственной связи наблюдаемых ПЯ/ПР с исследуемым препаратом производилась по следующей шкале:

- **не поддается оценке** невозможно дать оценку в связи с недостаточностью или противоречивостью имеющихся данных, а также в тех случаях, когда их нельзя верифицировать или дополнить;
- **отсутствует** нежелательное клиническое проявление или изменения лабораторных показателей не связаны с применением лекарственного средства;
- **возможная** имеется определенная временная взаимосвязь с приемом лекарственного средства, однако развитие ПЯ/ПР может быть объяснено также и сопутствующим заболеванием и/или приемом другого лекарственного средства;
- **вероятная** имеется определенная временная взаимосвязь с приемом лекарственного средства, однако вероятность того, что развитие ПЯ/ПР обусловлено сопутствующим заболеванием и/или приемом другого лекарственного средства низка;

• **несомненная** - побочная реакция возникает через определенный промежуток времени после введения препарата, реакция стихает после отмены препарата, симптомы вновь появляются после повторного введения препарата.

13.4. Исход ПЯ/ПР:

- **выздоровление без последствий** побочное явление купировалось (симптомы отсутствуют и пациенту не проводится лечение для устранения данного ПЯ/ПР);
- выздоровление с последствиями ПЯ/ПР купировалось, однако остались его последствия;
- **без изменений** ПЯ/ПР не исчезло, симптомы сохранились, не смотря на медицинские мероприятия, предпринятые для его устранения;
- ухудшение произошло усиление симптомов ПЯ/ПР;
- летальный исход пациент умер в результате данного ПЯ/ПР.
- **данные отсутствуют** утрачена связь с пациентом, вследствие чего невозможно получить надежные данные о состоянии пациента.

13.5. Мероприятия, предпринимаемые в случае возникновения ПЯ/ПР

В случае возникновения ПЯ/ПР, исследователь должен был предпринять меры медицинского характера, купирующие реакцию. В случае возникновения у пациента ПЯ/ПР, угрожающих здоровью и/или жизни, прием исследуемого препарата должен был быть немедленно прекращен.

За всеми пациентами, у которых в период проведения исследования зарегистрированы ПЯ/ПР, необходимо было осуществлять наблюдение до исчезновения реакции или ее клинически значимых признаков.

13.6. Сообщения о ПР/ПЯ

При возникновении непредвиденной и/или серьезной ПР/ПЯ, исследователь должен был в течение 24 часов сообщить об этом Спонсору исследования по телефону: (044) 537-78-41 и в письменном виде e-mail: agn1942@gmail.com. Полный отчет, в котором изложены все подробности ПР/ПЯ, должен был быть предоставлен в течение 5 дней Спонсору и в течение 15 дней в Комиссию по вопросам этики при ЛПУ.

Исследователь должен был также в течение 5 календарных дней от даты, когда это стало ему известно, сообщать Спонсору обо всех других ПР/ПЯ и/или отклонениях от нормы лабораторных показателей.

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

14. МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ

14.1. Обоснование количества испытуемых

Данное испытание параллельное, двухгрупповое, с одинаковыми размерами групп проводилось для доказательства превышающей эффективности терапии, включающей химиотерапию + Доновит- BC^{\otimes} по сравнению с группой пациентов, получающих только химиотерапию.

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

В данном испытании такие главные переменные:

- уровень токсичности XT для соответствующих клинических и лабораторных показателей согласно шкале CTC NCIC.

Так как все главные переменные, оценивающие токсичность, являются количественными, то для доказательства превышающей эффективности (если предположить, что данные распределены нормально) для каждой главной переменной будет проверяться следующая нулевая гипотеза:

$$H_0$$
: $\varepsilon \le \delta$ против H_a : $\varepsilon > \delta$, (1), где $\delta >= 0$, — величина клинически значимых различий, при которой можно считать, что схема лечения, которая включает $XT+Д$ оновит- BC^{\circledast} , превышает по эффективности только XT ; ε — различия между группами, которые, как предполагается, будут наблюдаться по данному показателю. В случае количественной главной переменной:

 $\varepsilon = \mu$ (основная группа) – μ (контрольная группа), (2),

где μ (основная группа) — среднее арифметическое соответствующей главной переменной для схемы лечения, включающей Доновит-ВС[®], а μ (контрольная группа) — для контрольной группы (без Доновита-ВС[®]).

Кроме того предполагается, что любое уменьшение уровня токсичности по каждой из главных переменных является клинически важным. Потому, в данном исследовании, для доказательства превышающей эффективности в основной группе по сравнению с контрольной группой δ было взято равным 0 ($\delta = 0$).

Размер выборки для исследования превышающей эффективности может быть оценен при помощи следующего выражения (для каждой главной переменной):

$$n_{\kappa O H m po \Lambda b H a S} = k \cdot n_{o C H O B H a S}$$

$$n_{o C H O B H a S} = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \times \sigma^2 \times (1 + 1/k)}{(\varepsilon - \delta)^2},$$
 (3)

где: z_{α} и z_{β} — соответствующие процентные точки СНР; δ — величина клинически важных различий; ϵ — различия между группами по определенной главной переменной (разность средних арифметических в группах при предположении, что данные распределены нормально); σ^2 — дисперсия; k — коэффициент при разном количестве пациентов в группах (подгруппах); $n_{\text{основная}}$ и $n_{\text{контрольная}}$ количество пациентов, которые планируется включить в основную и контрольную группы соответственно; α — граничная величина ошибки 1-го рода (уровень значимости); β — граничная величина ошибки 2-го рода.

В данном исследовании предполагается, что количество пациентов в сравниваемых группах будет одинаковым (k=1).

Двусторонний уровень значимости а взят равным 0,05 (5%).

Граничная величина ошибки второго рода $\beta = 0.2$ (что позволяет достигнуть 80% статистической мощности исследования).

Расчет размера выборки по формуле (6) приведен в таблице ниже:

Таблица 6 — Исходные данные и результаты оценки размера выборки

Статистический показатель	Значения
Уровень значимости α	0,05
Величина β	0,2

Статистический показатель	Значения
Процентная точка СНР для α	1,96
Процентная точка СНР для β	0,84
Оцененное ранее стандартное отклонение σ	1,3*
Оцененная ранее дисперсия σ^2	1,69
Величина δ	0
Величина ε	1
Рассчитанный размер выборки	27
Скорректированный размер выборки с учетом возможного	30
выбывания пациентов из исследования	30
Станлартное отклонение взято на основании правила 3 основании прав	оля из

Стандартное отклонение взято на основании правила 3σ , исходя из предположения, что оценки будут распределены нормально в диапазоне от 0 до 4 баллов.

Таким образом, для доказательства превышающей эффективности схемы лечения, применяемой в основной группе, по сравнению со схемой лечения, применяемой в контрольной группе по главной переменной (уровень токсичности XT для соответствующих клинических и лабораторных показателей согласно шкале CTC NCIC) достаточно включить по 30 пациентов в каждую группу.

Основываясь на вышеизложенном, в данном исследовании запланировано включение 60 пациентов (30 пациентов в основную группу и 30 пациентов в контрольную группу).

14.2. План статистического анализа

- описание пациентов, включенных в исследование;
- число испытуемых, выбывших из исследования;
- анализ исходной однородности групп;
- анализ эффективности в группах;
- сравнение эффективности между группами;
- анализ переносимости;
- число нежелательных/побочных явлений;
- оценка превышающей эффективности;
- статистические выводы.

14.3. Анализ исходной однородности групп

Анализ однородности групп по возрасту, диагнозу, тяжести заболевания, сопутствующим заболеваниям, показателям эффективности и безопасности. Для этого:

- а) Использовали методы описательной статистики для описания исходного состояния основной и контрольной групп (для количественных переменных: п, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения; для категориальных частота и доля в процентах).
- b) Для оценки однородности основной и контрольной групп по количественным переменным:
- проверялась гипотеза о нормальности распределения соответствующих данных в каждой группе при помощи критерия Шапиро-Уилка. Если данные для какого-либо показателя распределены нормально в обеих группах, то выполнялось сравнение групп по этому показателю посредством критерия Стьюдента для независимых выборок, иначе выполняли сравнение групп по данному показателю, при помощи критерия Манна-Уитни.
- с) Для оценки однородности групп по категориальным переменным, выполнили их сравнение посредством критерия хи-квадрат Пирсона. Если предпосылки применения критерия хи-квадрат не выполнялись, то применяли точный критерий Фишера (проверить двустороннюю гипотезу).
- d) Сделаны статистические выводы касательно исходной однородности групп по указанным переменным.

14.4. Анализ эффективности в группах

а) Для количественных показателей эффективности оценивали показатели описательной статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения) в каждой группе для каждого визита.

Для оценки динамики этих показателей выполнялся дисперсионный анализ (ДА) по смешанной двухфакторной модели (зависимая переменная — значение анализируемого показателя, фактор «визит» — фиксированный, фактор «субъекты» — случайный). Сравнивались значения на визитах, начиная с последующего с исходным визитом для анализируемой переменной при

помощи контрастного анализа (использовались простые контрасты, исходный уровень — референтный). Проверялась нормальность распределения остатков ДА. Если остатки были не распределены нормально, то выполнялось преобразование соответствующего показателя в ранги и выполнялся анализ в рангах.

Динамика анализируемых параметров представлена графически.

14.5. Сравнение эффективности между группами

- а) Для главной переменной, оценивающей токсичность (в баллах), выполняли сравнение между группами на каждом соответствующем визите (в соответствии со схемой обследования пациентов) при помощи критерия Манна Уитни или критерия Стьюдента для независимых выборок, в зависимости от нормальности распределения сравниваемых наборов данных. Проверку нормальности выполняли при помощи критерия Шапиро Уилка.
- б) Для остальных количественных показателей эффективности (вторичных переменных, измеряемых количественно), сравнивали группы по $dT_{\text{визит i}} = T_{\text{визит i}} T_{\text{визит 1}}$.

Вычислялись для каждого испытуемого по каждому параметру индивидуальные разности $dT_{\text{визит i}}$.

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

Если группы статистически значимо различались в исходном состоянии, то для сравнения групп по $dT_{\text{визит}\,i}$ с учетом возможных исходных различий между группами, выполняли ковариационный анализ в каждый момент времени T_i по схеме: зависимая переменная — dT_i для соответствующего параметра, фактор «Группа» — фиксированный (уровни: основная и контрольная), ковариата — значение этого параметра на момент времени $T_{\text{визит}\,1}$. Выполнялся контрастный анализ при помощи простых контрастов между уровнями фактора «Группа». Проверялась нормальность распределения остатков ковариационного анализа при помощи критерия Шапиро-Уилка. Если остатки не распределены нормально, то выполнялся указанный анализ в рангах. Сделаны выводы относительно различий между группами.

14.6. Анализ переносимости

а) Результаты лабораторных исследований (показатели общего анализа крови, общего анализа мочи, б/х анализа крови).

Показатели описательной статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения) для каждой группы и визита в соответствии со схемой обследования пациентов. Сравнивались результаты для каждого визита между группами.

Преобразовывался каждый показатель в категориальную переменную с категориями: «норма», «вне нормы». Вычислялась для преобразованных переменных в каждой группе и для каждого визита, в соответствии со схемой обследования пациентов, частота и доля в % и оценивалась их динамика в каждой группе.

б) Результаты измерения ЧСС, АД, температуры тела.

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

в) Данные о ПЯ/ПР.

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

г) Переменная общей переносимости.

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

14.7. Уровни значимости

Уровень значимости для критерия Шапиро-Уилка — 0,01, а для остальных критериев — 0,05.

14.8. Вывод о превышающей терапевтической эффективности

Вывод о превышающей эффективности терапии, включающей исследуемый препарат (основная группа), по сравнению с терапией без исследуемого препарата (контрольная группа) сделан на основании наличия статистически значимых различий при сравнении по главным переменным, оценивающим степень токсичности.

14.9. Испытуемые, включаемые в анализ, обработка пропущенных данных, обеспечение валидности данных

В анализ эффективности включались пациентки, принявшие не менее 2-х курсов XT. Лечение пациенток, которые выбыли из исследования в силу возникновения ПР/ПЯ, считалось не эффективным. Пациентки, у которых были допущены какие-либо нарушения требований данного протокола (критерии включения/исключения, схема лечения, назначение «запрещенной» сопутствующей терапии и др.) не включались в анализ эффективности. В анализ переносимости включались все пациентки, принявшие хотя бы одну дозу исследуемого препарата и, выбывшие из исследования по причине возникновения ПЯ/ПР.

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

14.10. Программное обеспечение

Анализ данных проводился при помощи встроенных средств статистического анализа электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ SPSS 13.1.

15. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

15.1. Описание пациентов, включенных в исследование

В исследовании приняли участие 60 пациенток с диагнозом: рак молочной железы ($T_1N_{1-2}M_0$, $T_2N_{1-3}M_0$, $T_3N_{1-2}M_0$), подтвержденный данными гистологического или цитологического исследования. У подавляющего большинства пациенток опухоль располагалась в верхненаружном квандранте грудной железы. У всех пациенток были поражены подмышечные лимфоузлы, у двух пациенток — шейные лимфоузлы. У всех пациенток опухолевый узел был рентгенографически визуализирован, размеры варьировали от 8 до 50 мм.

До начала любых процедур исследования у всех пациенток было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

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

Пациентки, подписавшие письменное информированное согласие и, соответствующие критериям отбора в данное исследование, были рандомизированы, в одну из групп лечения: основную или контрольную по 30 пациенток в каждой. Схема рандомизации приведена в Приложении А, табл. А.1.

Пациентки основной и контрольной групп получали неоадьювантную полихимиотерапию по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м 2 плюс циклофосфамид в дозе 600 мг/м 2) в виде 4-х курсов с интервалом в 3 недели. Кроме этого, пациентки основной группы, одновременно с XT получали исследуемый препарат Доновит-BC $^{\text{®}}$, таблетки производства ООО «Астрафарм» по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев.

Все пациентки основной и контрольной групп получили запланированный курс химиотерапии. Среднее число курсов, полученных больными в процессе данного исследования, составило 4 в основной и контрольной группе. Средняя кумулятивная доза доксирубицина составила 393,3 мг/м² в основной группе и 389,3 мг/м² в контрольной.

Ни в одном случае не было снижения дозы химиопрепаратов или отсрочки курса химиотерапии

В исследование были включены пациентки в возрасте от 34 до 63 лет (М = 52,15, CO =6,9) с массой тела от 58 до 88 кг (М = 72,58 CO =9,7). Описание пациенток по возрасту и массе тела приведено в **табл.** 7.

Параметр	n	M	Me	CO	МИН	МАКС	
Возраст, лет	60	52,15	50	6,860	39	63	
Масса тела, кг	60	72,58	73	9,683	54	88	

Таблица 7 - Характеристика пациенток по возрасту и массе тела

15.2. Количество проанализированных пациенток

В данном исследовании не было случаев досрочного выбывания пациенток из исследования в связи с возникшей побочной реакцией или по какой-либо другой причине.

Все рандомизированные пациентки, основной и контрольной групп, приняли полный курс химиотерапии и закончили исследование по протоколу.

В анализ эффективности и переносимости были включены все 60 пациенток.

15.3. Анализ однородности групп на этапе скрининга

15.3.1. Анализ однородности групп по демографическим характеристикам

В основную группу были включены пациентки в возрасте от 34 до 63 лет. В контрольную группу были включены пациентки в возрасте от 37 до 62 лет. Средний возраст пациенток в основной группе составил 51,53 года, в контрольной группе — 52,84 года. Наибольшую долю в обеих группах (60% и более) составили испытуемые в возрасте старше 50 лет.

Распределение пациенток в группах по возрастным категориям приведено в табл.8.

Таблица 8 — Распределение испытуемых по возрастным категориям (абс. кол-во, %)

Возраст	Основная группа	Контрольная группа
лет	n = 30	n = 30
30-39	5 (16,7%)	4 (3,3%)
40-49	5 (16,7%)	8 (26,7 %)
50-59	8 (26,7 %)	6 (20,0%)
60 -65	12 (40,0 %)	12 (40,0%)

Анализ пациенток по возрасту и массе тела, на момент включения в исследование, методами описательной статистики (п, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум) приведен в табл.9. Результаты проверки нормальности распределения данных при помощи критерия Шапиро – Уилка приведены в Приложении А, табл. А.2.

Таблица 9 — Результаты описательного анализа пациенток по возрасту и массе тела на момент включения в исследование

Показатель	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
Возраст, лет	Основная группа	30	51,53	52	7,052	34	63
	Контрольная группа	30	52,84	55	6,453	37	62
Масса тела, кг	Основная группа	30	71,67	70	8,494	60	88
iviacca iciia, Ki	Контрольная группа	30	73,49	75	8,290	58	86

Для сравнения групп по возрасту и массе тела был применен критерий Стьюдента для независимых выборок (табл.10), так как данные были распределены нормально в обеих группах (Приложение A, табл. A2).

Таблица 10 — Результаты сравнения групп по возрасту и массе тела при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок

Показатель	t- статистика	df	р-значение	Разность средних	Вывод об однородности групп*		
Возраст	-0,751	58	0,456	-1,31	однородны		
Масса тела	-0,839	58	0,404	-1,82	однородны		
* При уровне значимости 0,05.							

Вывод. На основании результатов анализа можно сделать вывод, что группы статистически значимо не различались по возрасту и массе тела.

15.3.2. Анализ исходной однородности групп по стадии заболевания и общему состоянию больных по шкале ECOG

У всех пациенток был диагностирован местно-распространенный рак молочной железы, стадия заболевания: $T_1N_{1-2}M_0$, $T_2N_{1-3}M_0$, $T_3N_{1-2}M_0$.

Распределение больных в группах в зависимости от стадии заболевания представлено в **табл.11**.

Таблица 11 — Распределение пациенток в группах, в зависимости от стадии заболевания (абс. кол-во, %)

(uoti kon bo, 70)								
Стадии заболевания	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	Р-значение*					
$I\left(T_{1}N_{0}M_{0}\right)$	0	0						
IIa $(T_1N_1M_0)$	5 (16,7%)	4 (13,3 %)	0.525					
IIb $(T_1N_2M_0; T_2N_{1-2}M_0)$	15 (50,0%)	18 (60,0 %)	0,535					
III $(T_2N_3M_0 T_3N_{1-2}M_0)$	10 (33,3%)	8 (26,7 %)						
*Сравнение выполнено при пом	иощи критерия хи-квад	трат Пирсона прати прати прати прасти прави прави прави правити прави п						

Общее состояние больных до лечения соответствовало 0 - 1 баллам по шкале ECOG. Больные вели нормальный, физически активный образ жизни.

Распределение больных в группах в зависимости от общего состояния по шкале ECOG представлено в **табл.12**.

Таблица 12 — Характеристика общего состояния больных по шкале ECOG до лечения (абс. кол-во, %)

Общее состояние	Основная группа	Контрольная группа	Р-значение*			
(баллы)	(n = 30)	(n = 30)				
0	12 (40,0%)	15 (50,0%)				
1	18 (60,0%)	15 (50,0%)				
2	-	-	0,604			
3	-	-				
4	-	-				
*Сравнение выполнено при помощи критерия хи-квадрат Пирсона						

Вывод. Согласно результатам статистического анализа данных, приведенных в **табл.11-12**, можно констатировать, что изначально группы статистически значимо не различались по степени тяжести заболевания и общему состоянию.

15.3.3 Анализ исходной однородности групп по данным объективного осмотра, показателям гемодинамики и температуры тела

До начала исследования проводился объективный осмотр испытуемых, включающий осмотр кожи и видимых слизистых; пальпацию и перкуссию живота, аускультацию сердца и легких. Данные объективного осмотра свидетельствовали об отсутствии обострения хронических заболеваний, препятствующих участию испытуемых в исследовании. Ни у одной из пациенток основной и контрольной групп, не было выявлено клинически значимой патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, исходя из субъективных жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра.

Гемодинамические показатели (ЧСС, АД) испытуемых обеих групп находились в пределах нормы или незначительно превышали норму.

Гемодинамические параметры и t тела существенно не отличались между группами пациентов до лечения. Результаты сравнительного анализа групп до лечения по этим параметрам методами описательной статистики приведены в табл.13.

Таблица 13 — Результаты анализа исходной однородности групп по показателям АД, ЧСС и t тела методами описательной статистики

Показатель	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
САД, мм рт. ст.	Основная группа	30	131,24	130	12,336	100	145
	Контрольная группа	30	133,65	135	13,053	95	150
ДАД, мм рт. ст.	Основная группа	30	79,99	80	6,569	60	90

Показатель	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Контрольная группа	30	81,43	82	6,387	65	90
ЧСС, уд./мин.	Основная группа	30	75,44	75	7,120	58	92
	Контрольная группа	30	75,67	75	7,248	62	86
t тела (°С)	Основная группа	30	36,56	36,6	0,315	36,0	37,0
	Контрольная группа	30	36,60	36,6	0,327	36,0	37,0

Так как данные САД, ДАД, ЧСС и температуры тела были распределены нормально (**Приложение A, табл. А.3**), то для сравнения групп по данным параметрам был применен критерий Стьюдента для независимых выборок (**табл. 14**).

Таблица 14 — Результаты сравнения групп по ЧСС при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок

Показатель	t- статистика	df	р-значение	Разность средних	Вывод об однородности групп*
САД	0,735	58	0,465	-2,41	однородны
ДАД	0,861	58	0,393	-1,44	однородны
ЧСС	0,124	58	0,902	-0,23	однородны
t тела	0,483	58	0,631	-0,04	однородны
* При уровне зна	ачимости 0,05.				

Вывод. На основании результатов анализа, представленных в **табл. 14**, можно констатировать, что группы в исходном состоянии по показателям АД, ЧСС и t тела статистически значимо не различались.

15.3.4. Анализ исходной однородности групп по данным ЭКГ

Согласно протоколу всем пациентам, включенным в исследование, выполнялось стандартное ЭКГ исследование в 12 отведениях. У всех пациенток обеих групп не было обнаружено клинически значимых изменений ЭКГ, из чего следует, что изначально группы не различались по наличию сердечнососудистой патологии по данным ЭКГ.

15.3.5. Анализ исходной однородности групп по лабораторным показателям общего анализа крови

До начала курса лечения у пациенток проводился общий анализ крови по следующим показателям: эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты,

тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы и СОЭ. У большинства пациенток, в обеих группах, анализируемые лабораторные показатели находились в пределах нормальных значений. У отдельных пациенток лабораторные показатели незначительно отклонялись от нормы, но данные отклонения определялись, как клинически не значимые. Все наблюдаемые отклонения лабораторных показателей от нормальных значений не противоречили требованиям критериев включения/не включения в данное исследование.

Результаты сравнительного анализа данных показателей общего анализа крови в группах при помощи методов описательной статистики приведены в табл.15.

Таблица 15 — Результаты сравнительного анализа групп в исходном состоянии по показателям общего анализа крови при помощи методов описательной статистики

Параметр	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
Лейкоциты, х10 ⁹	Основная группа	30	5,67	5,8	2,641	3,4	7,6
кл/л	Контрольная группа	30	6,00	6,2	2,409	3,5	7,2
Daves 2000 x 10 ¹² /z	Основная группа	30	4,25	4,5	0,560	3,23	4,68
Эритроциты, х10 ¹² /л	Контрольная группа	30	4,34	4,3	0,601	3,12	4,85
Гомотомичт 0/	Основная группа	30	42,41	43,0	2,755	36,2	46,5
Гематокрит, %	Контрольная группа	30	41,67	42,4	2,612	36,3	45,9
Favore 5.22 -/-	Основная группа	30	133,55	135	15,309	110	148
Гемоглобин, г/л	Контрольная группа	30	132,10	132	14,881	112	144
Тромбоциты, ×10 ⁹	Основная группа	30	236,17	240	55,645	195	310
кл/л	Контрольная группа	30	238,65	242	52,158	198	278
Нейтрофилы, х10 ⁹	Основная группа	30	3,73	3,8	0,548	2,1	5,1
кл/л	Контрольная группа	30	3,97	4,0	0,531	2,0	5,4
Hasana harara 0/	Основная группа	30	65,83	66,1	8,813	56,2	75,6
Нейтрофилы, %	Контрольная группа	30	66,17	66,3	8,774	55,7	75,2
Hyrydayyymy 0/	Основная группа	30	27,22	27,3	2,349	20,5	33,4
Лимфоциты, %	Контрольная группа	30	27,35	27,5	2,569	19,8	32,6
Marrayyyy 0/	Основная группа	30	5,18	5,2	0,955	3,6	7,1
Моноциты, %	Контрольная группа	30	5,23	5,4	0,897	3,4	6,9
Эозинофилы, %	Основная группа	30	1,78	1,9	0,457	1,1	3,3
Эозинофилы, 70	Контрольная группа	30	2,03	2,1	0,510	1,2	3,8
Базофилы, %	Основная группа	30	0,50	0,52	0,290	0,1	1,0

Параметр	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Контрольная группа	30	0,44	0,40	0,276	0,2	0,8
GOD /	Основная группа	30	10,2	10	5,102	4	19
СОЭ, мм/ч	Контрольная группа	30	10,5	11	4,911	3	16

Согласно результатам проверки нормальности распределения данных (**Приложение А, табл. А.3**), для сравнения групп в исходном состоянии по показателям общего анализа крови был применен критерий Стьюдента для независимых выборок (**табл. 16**).

Таблица 16 — Результаты сравнения групп в исходном состоянии по показателям общего анализа крови при помощи критерия

Стьюдента для независимых выборок

ствюдента для независимых выоброк									
Переменная	Разность средних	t	df	р-значение	Вывод об однородности групп*				
Лейкоциты, $x10^9$ кл/л	-0,33	-0,506	58	0,615	однородны				
Эритроциты, $x10^{12}/л$	-0,09	-0,600	58	0,551	однородны				
Гематокрит, %	0,74	1,068	58	0,290	однородны				
Гемоглобин, г/л	1,45	0,372	58	0,711	однородны				
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	-2,48	-0,178	58	0,859	однородны				
Нейтрофилы, х10 ⁹ кл/л	-0,24	-1,723	58	0,090	однородны				
Нейтрофилы, %	-0,34	-0,149	58	0,882	однородны				
Лимфоциты, %	-0,13	-0,205	58	0,837	однородны				
Моноциты, %	-0,05	-0,209	58	0,835	однородны				
Эозинофилы, %	-0,25	-1,999	58	0,051	однородны				
Базофилы, %	0,06	0,821	58	0,415	однородны				
СОЭ, мм/ч	-0,30	-0,232	58	0,817	однородны				
* Вывод сделан при уровне з	начимости 0	,05.							

Вывод. Согласно данным, представленным в **табл.16**. можно констатировать, что группы, в исходном состоянии, по параметрам общего анализа крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы и СОЭ), статистически значимо не различались – были однородными.

15.3.6. Анализ исходной однородности групп по лабораторным показателям биохимического анализа крови

До начала курса лечения у пациенток проводился биохимический анализ крови по следующим показателям: АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин и глюкоза. У всех пациенток, в обеих группах, анализируемые лабораторные показатели находились в пределах нормальных значений.

Результаты сравнительного анализа пациентов в группах по показателям биохимического анализа крови методами описательной статистики приведены в табл.17.

Таблица 17 — Результаты сравнительного анализа групп в исходном состоянии по показателям биохимического анализа крови при помощи методов описательной статистики

Параметр	Группа	n	M	Me	СО	МИН	МАКС
АЛТ, Ед/л	Основная группа	30	35,40	32	4,237	22	40
АЛТ, ЕДЛ	Контрольная группа	30	34,27	35	4,136	21	39
АСТ, Ед/л	Основная группа	30	32,45	32	4,379	20	38
АСТ, ЕДІЛ	Контрольная группа	30	32,89	32	4,507	18	38
Билирубин общий,	Основная группа	30	15,24	15,5	2,765	11,2	18,8
мкмоль/л	Контрольная группа	30	14,73	14,8	2,457	12,4	19,2
Креатинин,	Основная группа	30	75,1	74	11,536	55	84
мкмоль/л	Контрольная группа	30	73,9	72	10,868	53	90
Глюкоза, ммоль/л	Основная группа	30	5,25	5,3	0,561	4,2	6,8
i iiokosa, mmojib/ii	Контрольная группа	30	5,42	5,5	0,538	4,5	6,8

Согласно результатам проверки нормальности распределения данных (**Приложение A, табл. A.3**), для сравнения групп в исходном состоянии по показателям биохимического анализа крови был применен критерий Стьюдента для независимых выборок (**табл.18**).

Таблица 18 — Результаты сравнения групп в исходном состоянии по показателям биохимического анализа крови при помощи критерия Стьюлента для независимых выборок

Переменная	Разность средних	t	df	р- значение	Вывод об однородности групп*
АЛТ, Ед/л	1,13	1,045	58	0,300	однородны
АСТ, Ед/л	-0,44	-0,384	58	0,703	однородны
Билирубин общий, мкмоль/л	0,51	0,755	58	0,453	однородны

Переменная	Разность средних	t	df	р- значение	Вывод об однородности групп*					
Креатинин, мкмоль/л	1,20	0,415	58	0,679	однородны					
Глюкоза, ммоль/л	-0,17	-1,198	58	0,236	однородны					
* Вывод сделан при уровне з	* Вывод сделан при уровне значимости 0,05.									

Вывод. Согласно представленным табл.18 данным, В онжом констатировать, что группы В исходном состоянии ПО показателям биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин и глюкоза) статистически значимо не различались – были однородными.

15.3.7. Анализ исходной однородности групп по лабораторным показателям общего анализа мочи

Результаты анализа исходной однородности групп по параметрам общего анализа мочи (удельный вес, рН, белок, глюкоза, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты, цилиндры и соли) методами описательной статистики приведены в табл.19. У всех пациентов, в обеих группах, анализируемые лабораторные показатели находились в пределах нормальных значений.

Таблица 19 — Результаты сравнительного анализа групп по лабораторным показателям общего анализа мочи методами описательной статистики

Параметр	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
Vyayı vı vi paa	Основная группа	30	1014,6	1015	3,315	1010	1020
Удельный вес	Контрольная группа	30	1015,8	1016	3,217	1010	1019
nII.	Основная группа	30	5,40	5,5	0,163	5,0	5,5
pН	Контрольная группа	30	5,42	5,4	0,168	5,0	5,5
Поўмомуту ил в п/о	Основная группа	30	4,5	5	1,237	2	8
Лейкоциты, кл. в п/з	Контрольная группа	30	4,3	4	1,245	2	8
Onversor var a m/o	Основная группа	30	1,5	2	0,781	0	5
Эритроциты, кл. в п/з	Контрольная группа	30	1,2	1	0,655	0	4
F2724 7/7	Основная группа	30	0	-	-	0	0
Белок, г/л	Контрольная группа	30	0	-	-	0	0
E	Основная группа	30	0	-	-	0	0
Глюкоза, %	Контрольная группа	30	0	-	-	0	0
Эпителиальные	Основная группа	30	0,5	0	0,247	0	2
клетки, кл. в пр.	Контрольная группа	30	0,4	0	0,210	0	2

Параметр	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
Цилиндры, кл. в пр.	Основная группа	30	0	-	-	0	0
	Контрольная группа	30	0	-	-	0	0
C	Основная группа	30	0	-	-	0	0
Соли	Контрольная группа	30	0	-	-	0	0

Как видно из **табл. 19** у всех пациенток отсутствовали в моче белок, глюкоза, цилиндры и соли. Поэтому группы по данным лабораторным показателям являются однородными и дальнейшее сравнение групп не проводилось.

Так как данные остальных лабораторных показателей (удельный вес, рН, лейкоциты и эритроциты) в группах были распределены нормально (**Приложение А, табл. А.3**), то для сравнения групп по параметрам общего анализа мочи был применен критерий Стьюдента для независимых выборок (**табл. 20**).

Таблица 20 — Результаты применения критерия Стьюдента для независимых выборок для сравнения групп по некоторым лабораторным показателям общего анализа мочи

nokusu tenam oomet o unumsu mo m									
Параметр	t	df	р- значение	Разность средних	Вывод об однородности групп*				
Удельный вес	-1,423	58	0,160	-1,20	однородны				
рН	-0,468	58	0,642	-0,02	однородны				
Лейкоциты	0,626	58	0,534	0,20	однородны				
Эритроциты	1,612	58	0,112	0,30	однородны				
Эпителиальные клетки	1,689	58	0,097	0,10	однородны				
* Вывод сделан при уровн	е значимости 0	.05.							

Вывод. Согласно данным, представленным в **табл. 20** можно констатировать, что группы, в исходном состоянии, по параметрам общего анализа мочи (удельный вес, рН, белок, глюкоза, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, соли) статистически значимо не различались – были однородными.

15.4. Анализ данных клинического исследования в динамике

15.4.1. Анализ данных АД, ЧСС и температуры тела в динамике

Во время скрининга (Дск) и затем на каждом визите пациенткам измеряли ЧСС, АД, температуру тела, Показатели гемодинамики, в процессе лечения, находились в пределах нормальных значений или незначительно отклонялись от нормы в обеих группах. Температура тела, в основном, не превышала 37,0°С практически у всех пациенток обеих групп на протяжении всего исследования. Подъем температуры, не связанный с инфекцией, наблюдался у 2 (6,7%) пациенток основной группы и у 3 (10,0%) пациенток контрольной.

Результаты описательного анализа данных параметров в группах приведены в **табл. 21** для основной группы и **табл. 22** для контрольной группы.

Таблица 21 — Результаты анализа динамики гемодинамических

показателей и температуры тела в основной группе

IIUK	азателен и	Temme	ратуры	CHA B UCI	товной т	ymne	
Параметр	Время	n	M	Me	CO	Мин	Макс
	Дск	30	131,24	130	12,336	100	145
	Д21	30	130,62	130	12,198	100	145
САД, мм.рт.ст.	Д42	30	131,84	132	12,500	100	150
	Д63	30	132,43	132	12,403	100	145
	Д90	30	132,67	132	12,791	100	145
	Дск	30	79,99	80	6,569	60	90
	Д21	30	80,20	80	6,337	65	95
ДАД, мм.рт.ст.	Д42	30	81,25	80	7,445	65	100
	Д63	30	82,14	85	7,880	65	100
	Д90	30	83,68	85	6,896	65	95
	Дск	30	75,44	75	7,120	58	92
	Д21	30	76,83	75	7,463	60	90
ЧСС, уд./мин.	Д42	30	77,43	78	7,409	65	92
	Д63	30	75,51	75	8,504	62	100
	Д90	30	75,16	75	7,265	63	98
	Дск	30	36,56	36,6	0,315	36,0	37,0
Томновативо воно	Д21	30	36,51	36,6	0,310	36,2	37,2
Температура тела,	Д42	30	36,70	36,7	0,397	36,4	37,5
°C	Д63	30	36,65	36,6	0,430	36,2	37,6
	Д90	30	36,67	36,7	0,379	36,5	37,2

Таблица 22 — Результаты анализа динамики гемодинамических показателей и температуры тела в контрольной группе

Hokas	nokasaresien ir remieparyphi resia b kontrposibnon i pynne							
Параметр	Визит	n	M	Me	CO	Мин	Макс	
САП энемп оп	Дск	30	133,65	135	13,053	95	150	
	Д21	30	132,43	132	11,869	100	150	
САД, мм.рт.ст.	Д42	30	133,72	135	10,889	100	150	
	Д63	30	132,45	132	11,942	100	145	

Параметр	Визит	n	M	Me	CO	Мин	Макс
	Д90	30	132,26	132	12,564	100	145
	Дск	30	81,43	82	6,387	65	90
	Д21	30	81,50	82	6,771	70	100
ДАД, мм.рт.ст.	Д42	30	82,17	82	6,557	65	95
	Д63	30	82,63	80	6,150	65	95
	Д90	30	82,45	80	6,538	65	95
	Дск	30	75,67	75	7,248	62	86
	Д21	30	74,86	75	7,416	62	98
ЧСС, уд./мин.	Д42	30	75,39	75	7,618	62	96
	Д63	30	74,95	75	7,202	60	96
	Д90	30	75,16	75	7,265	62	96
	Дск	30	36,60	36,6	0,327	36,0	37,0
Томиополуто точо	Д21	30	36,54	36,6	0,376	36,4	37,2
Температура тела,	Д42	30	36,62	36,6	0,324	36,5	37,5
°C	Д63	30	36,84	36,8	0,370	36,4	37,5
	Д90	30	36,75	36,7	0,420	36,3	37,2

Для оценки динамики гемодинамических показателей и температуры тела был выполнен дисперсионный анализ по смешанной двухфакторной модели (зависимая переменная – значение анализируемого показателя, фактор «время» фиксированный (Дск, Д14, Д28, Д42, Д56, Д70 и Д90) фактор «субъекты» случайный). Результаты ДА приведены в **табл. 23**.

Также выполнено сравнение следующих уровней фактора «время» с исходными данными (Дск) с помощью контрастного анализа (табл.24-25). Нормальность распределения остатков ДА проверена с помощью критерия Шапиро-Уилка (табл. А.5. приложения А).

 Таблица 23 - Основные результаты ДА гемодинамических показателей и температуры тела

Зависимая	Фактор	Сумма	Число	Средний	F	Знач.
переменная	r	квадратов	ст. своб.	квадрат		
		Основна	я группа			
САД	Визит	85,533	4	21,383	0,685	0,604
САД	Пациенты	18879,733	29	651,025	20,850	0,000
ПАП	Визит	284,893	4	71,223	2,247	0,075
ДАД	Пациенты	3769,660	29	129,988	5,925	0,000
ЧСС	Визит	117,533	4	29,383	2,117	0,087
400	Пациенты	9213,333	29	317,701	31,540	0,000
Температура тела	Визит	0,738	4	0,185	2,339	0,063
	Пациенты	12,792	29	0,441	7,983	0,000

	Контрольная группа									
САД	Визит	60,173	4	15,043	0,238	0,916				
САД	Пациенты	12494,673	29	430,851	6,814	0,000				
ДАД	Визит	40,227	4	10,057	0,517	0,723				
	Пациенты	3983,093	29	137,348	7,067	0,000				
ЧСС	Визит	12,360	4	3,090	0,528	0,715				
400	Пациенты	7660,160	29	264,143	45,137	0,000				
Температура тела	Визит	1,811	4	0,453	9,666	0,000				
	Пациенты	10,587	29	0,365	7,794	0,000				

Таблица 24 - Результаты контрастного анализа гемодинамических показателей и температуры тела в основной группе

Зависимая переменная	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.
	Д21 - Дск	-0,633		0,662
САД	Д42 - Дск	0,533	1,443	0,712
САД	Д63 - Дск	1,167	1,443	0,420
	Д90 - Дск	1,433		0,323
	Д21 - Дск	0,200		0,869
ДАД	Д42 - Дск	1,367	1,209	0,261
ДАД	Д63 - Дск	2,133	1,209	0,090
	Д90 - Дск	2,367		0,058
	Д21 - Дск	1,367		0,098
ЧСС	Д42 - Дск	2,000	0,819	0,056
900	Д63 - Дск	0,033	0,819	0,968
	Д90 - Дск	-0,233		0,776
	Д21 - Дск	-0,050		0,412
Температура	Д42 - Дск	0,137	0,061	0,056
тела	Д63 - Дск	0,090	0,001	0,141
	Д90 - Дск	0,107		0,081

Таблица 25 - Результаты контрастного анализа гемодинамических показателей и температуры тела в контрольной группе

Зависимая переменная	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.
	Д21 - Дск	-1,233		0,549
САП	Д42 - Дск	0,033	2,053	0,987
САД	Д63 - Дск	-1,167	2,033	0,571
	Д90 - Дск	-1,400		0,497
	Д21 - Дск	I - Дск 0,100		0,930
ПАП	Д42 - Дск	0,833	1,138	0,466
ДАД	Д63 - Дск	1,267	1,136	0,268
	Д90 - Дск	1,100		0,336

	Д21 - Дск	-0,800		0,203				
ЧСС	Д42 - Дск	-0,300	0,625	0,632				
900	Д63 - Дск	-0,700	0,023	0,265				
	Д90 - Дск	-0,500		0,425				
	Д21 - Дск	-0,053		0,342				
Температура	Д42 - Дск	Д42 - Дск 0,023		0,677				
тела	Д63 - Дск	0,247	0,056	0,000*				
	Д90 - Дск	0,153		0,007*				
* Наблюдаются ст	* Наблюдаются статистически значимые отличия							

Вывод: как видно из проведенного анализа, показатели гемодинамики в большинстве случаев существенно не изменялись в процессе лечения и наблюдения в обеих исследуемых группах пациенток. Это свидетельствует об отсутствии негативного влияния проводимой терапии на показатели гемодинамики. Статистические значимые изменения температуры тела на Визитах 5 и 6 в контрольной группе, были клинически не значимы.

15.4.2. Анализ динамики показателей общего анализа крови

Общий анализ крови проводился во время скрининга (Дск), и затем после каждого курса химиотерапии.

Результаты анализа динамики показателей общего анализа крови приведены в **табл. 26** для основной группы и в **табл. 27** для группы сравнения.

Таблица 26 — Динамика показателей общего анализа крови в процессе исследования у пациентов основной группы

Показатель	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Дск	30	5,67	5,8	2,641	3,4	7,6
	Д21	30	4,41	4,5	2,115	2,6	5,3
	Д42	30	4,30	4,4	2,109	2,8	5,2
	Д63	30	4,28	4,3	2,226	2,8	5,4
Лейкоциты, х10 ⁹ кл/л	Д90	30	4,26	4,3	2,145	2,8	5,4
	[Д21 – Дск]	30	-1,26	-1,3	1,204	-0,8	-2,3
	[Д42 – Дск]	30	-1,37	-1,4	1,635	-0,6	-2,4
	[Д63 – Дск]	30	-1,39	-1,5	1,603	-0,6	-2,2
	[Д90 – Дск]	30	-1,41	-1,5	1,611	-0,6	-2,2
	Дск	30	4,25	4,5	0,560	3,23	4,68
	Д21	30	4,23	4,3	0,541	3,20	4,55
	Д42	30	4,21	4,2	0,537	3,20	4,43
	Д63	30	4,18	4,2	0,520	3,21	4,42
Эритроциты, $x10^{12}$ кл/л	Д90	30	4,20	4,2	0,522	3,22	4,45
	[Д21 – Дск]	30	-0,02	-0,2	0,539	-0,03	-0,13
	[Д42 – Дск]	30	-0,04	-0,3	0,321	-0,03	-0,25
	[Д63 – Дск]	30	-0,07	-0,3	0,281	-0,02	-0,26
	[Д90 – Дск]	30	-0,05	-0,3	0,349	-0,01	-0,23

Показатель	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
HORAGATOSID	Дек	30	42,41	43,0	2,755	36,2	46,5
	Д21	30	40,24	41,2	2,651	34,8	44,5
	Д42	30	39,29	40,5	2,558	34,7	44,7
	Д63	30	40,45	40,2	2,671	34,5	45,9
Гематокрит,%	Д90	30	40,67	41,1	2,590	35,2	45,7
т сматокрит, 70	[Д21 – Дск]	30	-2,17	-1,8	0,242	-1,4	-2,0
	L' ' ' ' '	30	-3,12			-	
	[Д42 – Дск]	30	· ·	-2,5	0,256	-1,5	-1,8
	[Д63 – Дск]		-1,96	-2,8	0,347	-0,6	-1,6
	[Д90 – Дск]	30 30	-1,74 133,55	-1,9 135	0,236	-0,8 110	-1,0
	Дск			1	15,309		148
	Д21	30	124,75	125	15,335	100	142
	Д42	30	121,33	120	15,280	100	142
F	Д63	30	120,42	120	15,318	98	140
Гемоглобин, г/л	Д90	30	120,31	120	15,227	98	140
	[Д21 – Дск]	30	-8,8	-10	1,156	-6	-10
	[Д42 – Дск]	30	-12,22	-15	1,236	-6	-10
	[Д63 – Дск]	30	-13,13	-15	1,157	-8	-12
	[Д90 – Дск]	30	-13,24	-15	1,295	-8	-12
	Дск	30	236,17	240	55,645	195	310
	Д21	30	210,55	215	57,347	120	300
	Д42	30	206,36	210	56,148	120	290
109	Д63	30	198,43	196	59,382	110	254
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	Д90	30	182,36	185	60,150	100	248
	[Д21 – Дск]	30	-25,62	-25	12,457	-10	-75
	[Д42 – Дск]	30	-29,81	-30	9,995	-20	-75
	[Д63 – Дск]	30	-37,74	-44	6,965	-56	-85
	[Д90 – Дск]	30	-53,81	-55	7,226	-62	-95
	Дск	30	3,73	3,8	0,548	2,1	5,1
	Д21	30	2,82	2,9	0,410	1,4	4,4
	Д42	30	2,85	2,8	0,437	1,4	4,6
109	Д63	30	2,65	2,7	0,459	1,2	4,4
Нейтрофилы, х10 ⁹ кл/л	Д90	30	2,72	2,7	0,448	1,4	4,4
	[Д21 – Дск]	30	-0,91	-0,9	0,254	-0,5	-0,7
	[Д42 – Дск]	30	-0,88	-1	0,225	-0,5	-0,7
	[Д63 – Дск]	30	-1,08	-1,1	0,209	-0,7	-0,9
	[Д90 – Дск]	30	-1,01	-1,1	0,243	-0,7	-0,9
	Дск	30	65,83	66,1	8,813	56,2	75,6
	Д21	30	64,62	65,2	7,876	55,5	65,3
	Д42	30	65,90	65,8	7,650	53,8	65,6
	Д63	30	61,91	62,1	7,336	48,4	63,4
Нейтрофилы ,%	Д90	30	62,97	63,3	7,241	54,6	63,9
	[Д21 – Дск]	30	-1,21	-0,9	1,247	-0,7	-10,3
	[Д42 – Дск]	30	0,07	-0,3	1,259	-2,4	-10,0
	[Д63 – Дск]	30	-3,92	-4,0	1,336	-7,8	-12,2
	[Д90 – Дск]	30	-2,86	-2,8	1,238	-1,6	-11,7
Лимфоциты, %	Дск	30	27,22	27,3	2,349	20,5	33,4

Показатель	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Д21	30	28,78	28,8	2,198	21,5	34,6
	Д42	30	27,63	27,5	2,226	20,6	35,5
	Д63	30	30,86	31,1	2,409	20,4	36,1
	Д90	30	30,46	30,8	2,385	20,8	36,5
	[Д21 – Дск]	30	1,56	1,5	0,486	1,0	1,2
	[Д42 – Дск]	30	0,41	0,2	0,873	0,1	2,1
	[Д63 – Дск]	30	3,64	3,8	0,984	-0,1	2,7
	[Д90 – Дск]	30	3,24	3,5	1,247	0,3	3,1
	Дск	30	5,18	5,2	0,955	3,6	7,1
	Д21	30	5,11	5,2	0,907	3,8	7,5
	Д42	30	5,02	5,0	0,961	4,0	7,5
Моноциты, %	Д63	30	5,57	5,7	0,809	3,8	7,6
ŕ	Д90	30	4,90	5,0	0,854	3,9	7,2
	[Д21 – Дск]	30	-0,07	0	0,245	0,2	0,4
	[Д42 – Дск]	30	-0,16	-0,2	0,177	0,4	0,5
	[Д63 – Дск]	30	0,39	0,5	0,315	0,2	0,5
	[Д90 – Дск]	30	-0,28	-0,2	0,270	0,1	0,3
	Дск	30	1,78	1,9	0,457	1,1	3,3
	Д21	30	1,41	1,5	0,494	1,0	3,2
	Д42	30	1,46	1,5	0,526	1,3	3,4
	Д63	30	2,44	2,6	0,544	1,2	3,8
Эозинофилы, %	Д90	30	1,72	1,8	0,480	1,2	3,5
•	[Д21 – Дск]	30	-0,37	-0,4	0,202	-0,1	-0,2
	[Д42 – Дск]	30	-0,32	-0,4	0,231	0,1	0,2
	[Д63 – Дск]	30	0,66	0,7	0,353	0,1	0,5
	[Д90 – Дск]	30	-0,06	-0,1	0,109	0,1	0,2
	Дск	30	0,50	0,5	0,290	0,1	1,0
	Д21	30	0,45	0,5	0,303	0,1	1,5
	Д42	30	0,43	0,5	0,384	0,1	1,6
	Д63	30	0,39	0,4	0,326	0,1	1,5
Базофилы, %	Д90	30	0,35	0,4	0,388	0,0	1,7
	[Д21 – Дск]	30	-0,05	0	0,224	0	0,5
	[Д42 – Дск]	30	-0,07	0	0,362	0	0,6
	[Д63 – Дск]	30	-0,11	-0,1	0,379	0	0,5
	[Д90 – Дск]	30	-0,15	-0,1	0,425	-0,1	0,7
	Дск	30	10,2	10	5,102	4	19
	Д21	30	12,9	13	4,627	6	23
	Д42	30	13,0	13	4,552	6	25
	Д63	30	13,6	15	5,632	8	30
СОЭ, мм/ч	Д90	30	12,7	13	5,281	6	25
	[Д21 – Дск]	30	2,7	3	0,775	2	4
	[Д42 – Дск]	30	2,8	3	0,863	2	6
	[Д63 – Дск]	30	3,4	5	2,221	4	11
	[Д90 – Дск]	30	2,5	3	1,409	2	6

Таблица 27 — Динамика показателей общего анализа крови в процессе исследования у пациентов контрольной группы

Показатель	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Дск	30	6,00	6,2	2,409	3,5	7,2
	Д21	30	3,88	4,0	2,331	2,4	5,2
	Д42	30	3,82	3,9	2,249	2,6	4,8
	Д63	30	3,78	3,8	2,109	2,6	4,8
Лейкоциты, х10 ⁹ кл/л	Д90	30	3,79	3,7	2,215	2,6	4,8
. ,	[Д21 – Дск]	30	-2,12	-2,2	0,985	-1,1	-2,0
	[Д42 – Дск]	30	-2,18	-2,3	1,129	-0,9	-2,4
	[Д63 – Дск]	30	-2,22	-2,4	1,062	-0,9	-2,4
	[Д90 – Дск]	30	-2,21	-2,5	1,125	-0,9	-2,4
	Дск	30	4,34	4,3	0,601	3,12	4,85
	Д21	30	4,22	4,2	0,598	3,12	4,45
	Д42	30	4,16	4,2	0,514	3,13	4,43
	Д63	30	4,15	4,2	0,519	3,15	4,44
Эритроциты, $x10^{12}$ кл/л	Д90	30	4,16	4,1	0,523	3,15	4,45
	[Д21 – Дск]	30	-0,12	-0,1	0,442	0,0	-0,40
	[Д42 – Дск]	30	-0,18	-0,1	0,579	0,01	-0,42
	[Д63 – Дск]	30	-0,19	-0,1	0,664	0,03	-0,41
	[Д90 – Дск]	30	-0,18	-0,2	0,563	0,03	-0,40
	Дск	30	41,67	42,4	2,612	36,3	45,9
	Д21	30	40,29	40,9	2,558	35,2	45,3
	Д42	30	40,14	40,3	2,741	35,3	44,7
	Д63	30	40,28	40,3	2,655	36,1	45,6
Гематокрит,%	Д90	30	40,32	40,5	2,721	35,7	44,2
	[Д21 – Дск]	30	-1,38	-1,5	0,629	-0,6	-1,1
	[Д42 – Дск]	30	-1,53	-2,1	0,599	-1,0	-1,2
	[Д63 – Дск]	30	-1,39	-2,1	0,612	-0,2	-0,3
	[Д90 – Дск]	30	-1,35	-1,9	1,025	-0,6	-1,7
	Дск	30	132,10	132	14,881	112	144
	Д21	30	122,44	125	13,971	100	140
	Д42	30	118,51	122	13,774	100	140
	Д63	30	118,04	120	14,270	94	138
Гемоглобин, г/л	Д90	30	118,11	116	14,571	90	135
	[Д21 – Дск]	30	-9,66	-7	1,138	-4	-12
	[Д42 – Дск]	30	-13,59	-10	1,227	-4	-12
	[Д63 – Дск]	30	-14,06	-12	1,302	-6	-18
	[Д90 – Дск]	30	-13,99	-16	1,726	-9	-22
	Дск	30	238,65	242	52,158	198	278
	Д21	30	209,29	215	55,117	110	285
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	Д42	30	200,23	204	59,094	110	285
T POMOOTHIDI, ~ IO KII/II	Д63	30	186,54	195	58,270	100	253
	Д90	30	175,71	180	56,960	100	235
	[Д21 – Дск]	30	-29,36	-27	10,126	7	-88

Показатель	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	[Д42 – Дск]	30	-38,42	-38	10,336	7	-88
	[Д63 – Дск]	30	-52,11	-47	9,458	-25	-98
	[Д90 – Дск]	30	-62,94	-62	8,259	-43	-98
	Дск	30	3,97	4,0	0,531	2,0	5,4
	Д21	30	2,44	2,6	0,469	1,4	4,0
	Д42	30	2,37	2,5	0,439	1,2	4,4
	Д63	30	2,33	2,4	0,389	1,2	4,4
Нейтрофилы, х10 ⁹ кл/л	Д90	30	2,40	2,5	0,375	1,4	4,4
r r r ,	[Д21 – Дск]	30	-1,53	-1,4	0,380	-0,6	-1,4
	[Д42 – Дск]	30	-1,6	-1,5	0,368	-0,8	-1,0
	[Д63 – Дск]	30	-1,64	-1,6	0,377	-0,8	-1,0
	[Д90 – Дск]	30	-1,57	-1,5	0,349	-0,6	-1,0
	Дек	30	66,17	66,3	8,774	55,7	75,2
	Д21	30	62,36	62,6	7,361	54,3	66,5
	Д42	30	62,05	61,8	7,520	54,2	64,9
	Д63	30	61,34	61,5	7,740	48,7	62,1
Нейтрофилы ,%	Д90	30	61,91	62,1	7,694	55,9	64,9
1 1 7	[Д21 – Дск]	30	-3,81	-3,7	1,389	-1,4	-8,7
	[Д42 – Дск]	30	-4,12	-4,5	1,529	-1,5	-10,3
	[Д63 – Дск]	30	-4,83	-4,8	0,874	-7,0	-13,1
	[Д90 – Дск]	30	-4,26	-4,2	1,225	0,2	-10,3
	Дск	30	27,35	27,5	2,569	19,8	32,6
	Д21	30	30,80	31,1	2,846	20,5	35,6
	Д42	30	30,30	30,5	2,953	19,6	37,5
	Д63	30	30,06	29,8	2,690	21,4	35,1
Лимфоциты, %	Д90	30	29,60	29,7	2,748	21,8	35,8
	[Д21 – Дск]	30	3,45	3,6	0,664	0,7	3,0
	[Д42 – Дск]	30	2,95	3,0	0,975	-0,2	4,9
	[Д63 – Дск]	30	2,71	2,3	0,448	1,6	2,5
	[Д90 – Дск]	30	2,25	2,2	0,314	2,0	3,2
	Дск	30	5,23	5,4	0,897	3,4	6,9
	Д21	30	5,34	5,5	0,709	3,4	7,2
	Д42	30	5,64	5,7	0,742	3,8	7,4
Моноциты, %	Д63	30	5,84	5,9	0,817	3,5	7,8
	Д90	30	5,87	5,9	0,844	3,6	7,9
	[Д21 – Дск]	30	0,11	0,1	0,189	0,0	0,3
	[Д42 – Дск]	30	0,41	0,3	0,136	0,4	0,5
	[Д63 – Дск]	30	0,61	0,5	0,268	0,1	0,9
	[Д90 – Дск]	30	0,64	0,5	0,431	0,2	1,0
	Дск	30	2,03	2,1	0,510	1,2	3,8
	Д21	30	1,58	1,7	0,542	1,1	3,8
	Д42	30	2,03	2,0	0,587	1,2	4,0
Эозинофилы, %	Д63	30	2,23	2,4	0,538	1,2	3,8
	Д90	30	2,10	2,1	0,570	1,0	4,0
	[Д21 – Дск]	30	-0,45	-0,4	0,101	0,0	-0,1
	[Д42 – Дск]	30	0,0	-0,1	0,124	0,0	0,2

Показатель	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	[Д63 – Дск]	30	0,2	0,3	0,109	0,0	0,1
	[Д90 – Дск]	30	0,07	0	0,203	-0,2	0,2
	Дск	30	0,44	0,4	0,276	0,2	0,8
	Д21	30	0,38	0,4	0,305	0,2	1,0
	Д42	30	0,45	0,5	0,317	0,1	1,3
	Д63	30	0,49	0,5	0,341	0,1	1,4
Базофилы, %	Д90	30	0,52	0,5	0,356	0,1	1,5
	[Д21 – Дск]	30	-0,06	0	0,166	0,0	0,2
	[Д42 – Дск]	30	0,01	0,1	0,235	-0,1	0,5
	[Д63 – Дск]	30	0,05	0,1	0,260	-0,1	0,6
	[Д90 – Дск]	30	0,08	0,1	0,283	-0,1	0,7
	Дск	30	10,5	11	4,911	3	16
	Д21	30	13,4	13	5,289	5	25
	Д42	30	14,5	15	5,729	6	28
	Д63	30	14,4	15	5,139	6	26
СОЭ, мм/ч	Д90	30	13,3	12	5,226	8	26
	[Д21 – Дск]	30	2,9	2	1,486	2	9
	[Д42 – Дск]	30	4	4	1,690	3	12
	[Д63 – Дск]	30	3,9	4	1,553	3	10
	[Д90 – Дск]	30	2,8	1	1,247	5	10

Графически динамика средних значений некоторых показателей общего анализа крови приведена на **рис. 1-4**.

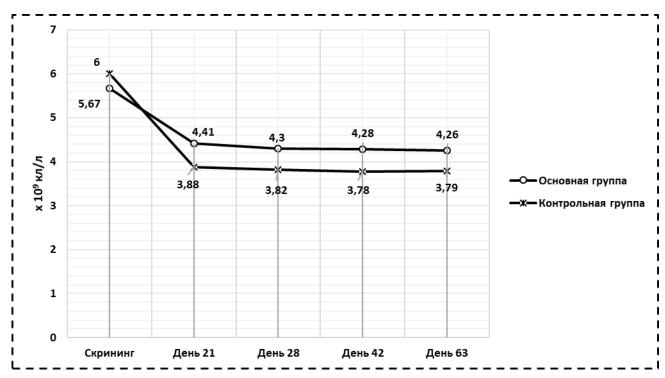


Рис. 1 – Динамика показателя «Лейкоциты» в группах

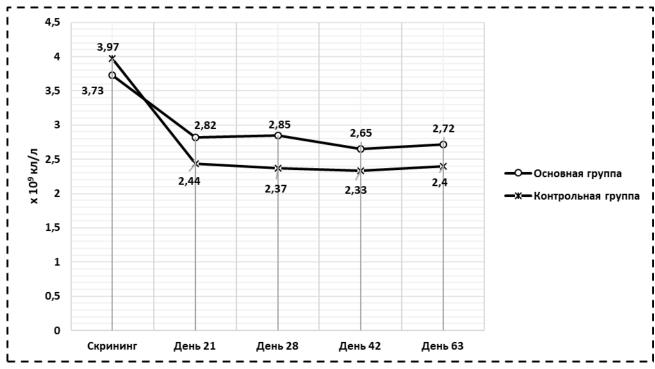


Рис. 2 – Динамика показателя «Нейтрофилы, абс. кол-во» в группах

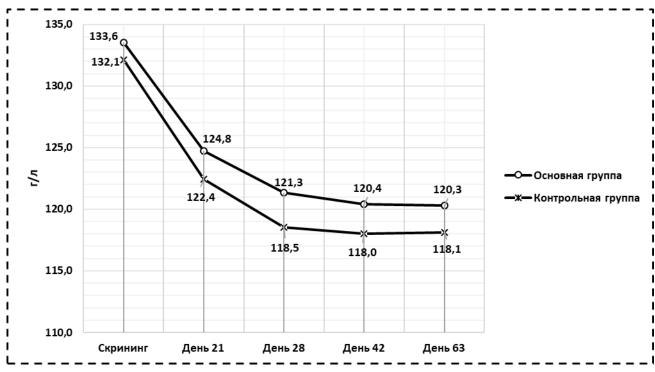


Рис. 3 – Динамика показателя «Гемоглобин» в группах

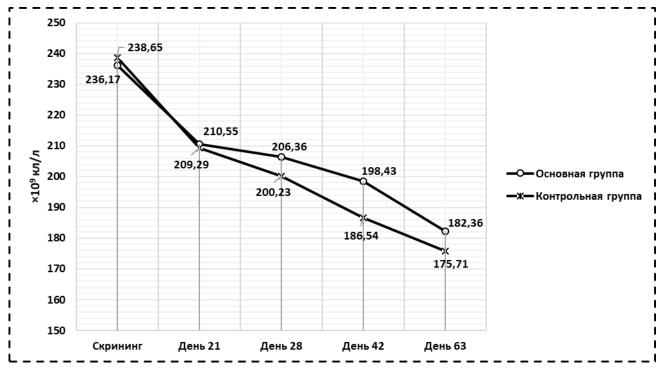


Рис. 4 – Динамика показателя «Тромбоциты» в группах

Как видно из графиков, уже после первого курса химиотерапии, у обеих больных групп отмечалось снижение количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов И уровня гемоглобина. Данные изменения соответствовали профилю токсичности, применяемых химиотерапевтических препаратов и свидетельствовали о негативном воздействии химиопрепаратов на кроветворную систему.

Для оценки статистической значимости динамики показателей общего анализа крови выполнен дисперсионный анализ по смешанной двухфакторной модели (зависимая переменная — значение анализируемого показателя, фактор «время» фиксированный (Дскрининг, Д21, Д42, Д63, Д90) фактор «субъекты» случайный). Результаты ДА приведены в табл. 28 - 29.

Также выполнено сравнение следующих уровней фактора «визит» с исходными данными (Дскрининг) с помощью контрастного анализа (**табл.30** - **31**). Нормальность распределения остатков ДА проверена с помощью критерия Шапиро-Уилка (**табл. А.6** приложения **А**).

Таблица 28 - Основные результаты ДА показателей общего анализа крови

в основной группе

в основнои группе							
Зависимая	Фактор	Сумма	Число	Средний	F	Знач.	
переменная	Фактор	квадратов	ст. своб.	квадрат	ľ	эпач.	
Поўтаручуту	Визит	48,181	4	12,045	4,670	0,002	
Лейкоциты	Пациенты	141,007	29	4,862	1,885	0,010	
Эпитронити	Визит	0,162	4	0,040	0,177	0,950	
Эритроциты	Пациенты	89,327	29	3,080	13,460	0,000	
Г	Визит	155,988	4	38,997	1,273	0,279	
Гематокрит	Пациенты	814,247	29	28,077	6,677	0,000	
Γ	Визит	3771,961	4	942,990	11,858	0,000	
Гемоглобин	Пациенты	21248,676	29	732,713	9,213	0,000	
т с	Визит	46371,707	4	11592,927	9,028	0,000	
Тромбоциты	Пациенты	533615,873	29	18400,547	14,330	0,000	
II.×1	Визит	23,730	4	5,932	9,034	0,000	
Нейтрофилы, абс.	Пациенты	214,011	29	7,380	11,238	0,000	
11-2 0/	Визит	371,883	4	92,971	1,001	0,410	
Нейтрофилы, %	Пациенты	12490,832	29	430,718	4,639	0,000	
Transfer overser v	Визит	321,286	4	80,322	1,483	0,254	
Лимфоциты	Пациенты	1518,017	29	52,345	6,180	0,000	
M	Визит	7,615	4	1,904	1,196	0,370	
Моноциты	Пациенты	74,256	29	2,561	5,643	0,000	
71	Визит	20,114	4	5,029	1,609	0,096	
Эозинофилы	Пациенты	43,222	29	1,490	6,405	0,000	
Fanadayyyy	Визит	0,402	4	0,100	2,238	0,071	
Базофилы	Пациенты	6,464	29	0,223	5,411	0,000	
COD	Визит	208,440	4	52,110	1,900	0,095	
СОЭ	Пациенты	2227,873	29	76,823	13,121	0,000	

Таблица 29 - Основные результаты ДА показателей общего анализа крови в контрольной группе

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Лейкоциты	Визит	116,934	4	29,233	17,928	0,000
Леикоциты	Пациенты	291,664	29	10,057	6,168	0,000
Phytholium	Визит	0,802	4	,201	0,900	0,466
Эритроциты	Пациенты	84,330	29	2,908	13,055	0,000
Гомотомут	Визит	49,193	4	12,298	1,206	0,310
Гематокрит	Пациенты	938,984	29	32,379	10,546	0,000
Гемоглобин	Визит	4349,512	4	1087,378	17,889	0,000
Темоглооин	Пациенты	16854,500	29	581,190	9,561	0,000
Тромболити	Визит	69899,027	4	17474,757	9,919	0,000
Тромбоциты	Пациенты	551594,860	29	19020,512	10,796	0,000
Пойтрофици обо	Визит	60,244	4	15,061	20,372	0,000
Нейтрофилы, абс.	Пациенты	69,096	29	2,383	3,223	0,000

Цайтрофия 0/	Визит	449,677	4	112,419	1,766	0,140
Нейтрофилы, %	Пациенты	9696,226	29	334,353	5,252	0,000
Пимфонити	Визит	215,689	4	53,922	1,798	0,125
Лимфоциты	Пациенты	1766,521	29	60,915	7,679	0,000
Моноциты	Визит	10,046	4	2,512	1,546	0,186
Моноциты	Пациенты	90,432	29	3,118	8,748	0,000
Эозинофилы	Визит	7,138	4	1,785	1,506	0,211
Эозинофилы	Пациенты	29,985	29	1,034	2,611	0,000
Базофилы	Визит	,263	4	0,066	1,208	0,311
разофилы	Пациенты	7,299	29	0,252	4,625	0,000
СОЭ	Визит	311,200	4	77,800	1,867	0,103
003	Пациенты	2430,433	29	83,808	8,474	0,000

Таблица 30 - Результаты контрастного анализа показателей общего анализа крови в основной группе

Зависимая	TO	Оцененный	Станд.	
переменная	Контрасты	контраст	ошибка	р-знач.*
	Д21 - Дск	-1,313		0,002
П	Д42 - Дск	-1,397	0.415	0,001
Лейкоциты	Д63 - Дск	-1,430	0,415	0,001
	Д90 - Дск	-1,497		0,000
	Д21 - Дск	-0,033		0,788
On years of years	Д42 - Дск	-0,057	0,124	0,647
Эритроциты	Д63 - Дск	-0,097	0,124	0,435
-	Д90 - Дск	-0,070		0,572
	Д21 - Дск	-1,173		0,426
Голинати	Д42 - Дск	-2,137	0.520	0,054
Гематокрит	Д63 - Дск	-0,973	0,529	0,557
	Д90 - Дск	-0,740		0,670
	Д21 - Дск	-8,817		0,000
Гемоглобин	Д42 - Дск	-12,253	2,303	0,000
т емоглооин	Д63 - Дск	-13,153	2,303	0,000
	Д90 - Дск	-13,253		0,000
	Д21 - Дск	-25,633		0,007
Thoughouseners	Д42 - Дск	-29,833	0.252	0,002
Тромбоциты	Д63 - Дск	-37,767	9,252	0,000
	Д90 - Дск	-53,833		0,000
	Д21 - Дск	-0,920		0,000
Нейтрофилы,	Д42 - Дск	-0,887	0,209	0,000
абс.	Д63 - Дск	-1,087	0,209	0,000
	Д90 - Дск	-1,020		0,000
	Д21 - Дск	-1,177		0,637
Hayma dayyy 0/	Д42 - Дск	0,103	2.400	0,967
Нейтрофилы, %	Д63 - Дск	-3,893	2,488	0,120
	Д90 - Дск	-2,827		0,258

	нат н	1 450	1	0.256
	Д21 - Дск	1,453		0,256
Лимфоциты	Д42 - Дск	0,410	0,751	0,786
лимфоциты	Д63 - Дск	2,643	0,731	0,055
	Д90 - Дск	2,243		0,087
	Д21 - Дск	-0,073		0,674
Моноциты	Д42 - Дск	-0,163	0.174	0,350
	Д63 - Дск	0,383	0,174	0,060
	Д90 - Дск	-0,280		0,110
Degree Arres	Д21 - Дск	-0,277		0,186
	Д42 - Дск	-0,230	0,125	0,210
Эозинофилы	Д63 - Дск			0,085
Эозинофилы	Д90 - Дск	-0,070		0,775
	Д21 - Дск	-0,047		0,375
Базофилы	Д42 - Дск	-0,070	0,052	0,184
разофилы	Д63 - Дск	-0,103	0,032	0,078
	Д90 - Дск	-0,143		0,056
	Д21 - Дск	1,700		0,201
СОЭ	Д42 - Дск	1,800	0,625	0,187
	Д63 - Дск	2,400	0,023	0,083
	Д90 - Дск	1,500		0,250
*Вывод сделан пр	и уровне значимости 0,05	5		

Таблица 31 - Результаты контрастного анализа показателей общего анализа крови в контрольной группе

Зависимая		Оцененный	Станд.	
переменная	Контрасты	контраст	ошибка	р-знач.*
переменная	Д21 - Дск	-2,147	ошнока	0,000
	Д42 - Дск	-2,210	-	0,000
Лейкоциты	Д63 - Дск	-2,243	0,330	0,000
	Д90 - Дск	-2,223	-	0,000
	Д21 - Дск	-0,120		0,327
_	Д42 - Дск	-0,183		0,135
Эритроциты	Д63 - Дск	-0,200	0,122	0,103
	Д90 - Дск	-0,177	-	0,150
	Д21 - Дск	-0,390		0,602
Г	Д42 - Дск	-0,530	0.450	0,457
Гематокрит	Д63 - Дск	-0,407	0,452	0,585
	Д90 - Дск	-0,373		0,633
	Д21 - Дск	-9,650		0,000
Γοντοποίζουν	Д42 - Дск	-13,587	2.012	0,000
Гемоглобин	Д63 - Дск	-14,053	2,013	0,000
	Д90 - Дск	-13,987		0,000
	Д21 - Дск	-29,367		0,008
Тромбоциты	Д42 - Дск	-38,433	10,837	0,001
тромооциты	Д63 - Дск	-52,133	10,657	0,000
	Д90 - Дск	-62,933		0,000

			T T	
	Д21 - Дск	-1,523		0,000
Нейтрофилы,	Д42 - Дск	-1,597	0,222	0,000
абс.	Д63 - Дск	-1,637	0,222	0,000
	Д90 - Дск	-1,570		0,000
	Д21 - Дск	-3,807		0,079
Hayma dayyy 0/	Д42 - Дск	-4,110	2.060	0,065
Нейтрофилы, %	Д63 - Дск	-4,823	2,000	0,053
	Д90 - Дск	-4,257		0,061
	Д21 - Дск	СК -1,637 СК -1,570 СК -3,807 СК -4,110 СК -4,823 СК -4,257 СК 2,447 СК 1,710 СК 0,107 СК 0,107 СК 0,207 СК 0,307 СК 0,440 СК 0,0440 СК 0,003 СК 0,003 СК 0,003 СК 0,063 СК 0,060 СК 0,050 СК 0,050 СК 0,057 СК 2,500 СК 2,500 СК 1,867 СК 1,767		0,075
True ch avvvenv	Д42 - Дск	1,947	0.727	0,105
Лимфоциты	Д63 - Дск	1,710	0,727	0,156
	Д90 - Дск	1,243		0,348
	Д21 - Дск	0,107		0,690
Моноциты	Д42 - Дск	0,207	0.154	0,457
Моноциты	Д63 - Дск	0,307	0,134	0,198
	Д90 - Дск	0,440		0,092
	Д21 - Дск	-0,343		0,075
Johnschum	Д42 - Дск	0,003	0.115	0,984
Эозинофилы	Д63 - Дск	0,103	0,113	0,313
	Д90 - Дск	0,063		0,653
	Д21 - Дск	-0,060		0,321
Гозофият	Д42 - Дск	0,010	0.060	0,868
Базофилы	Д63 - Дск	0,050	0,000	0,408
	Д90 - Дск	0,057		0,349
	Д21 - Дск	1,867		0,167
СОЭ	Д42 - Дск	2,500	0.012	0,063
03	Д63 - Дск	1,867	0,812	0,167
	Д90 - Дск	1,767		0,211
*Вывод сделан пр	и уровне значимости 0,05	5		

Вывод. По результатам анализа значимости динамики гематологических показателей можно сделать следующие выводы.

- 1. В основной и контрольной группах выявлено <u>статистически значимое</u> <u>снижение</u> количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и уровня гемоглобина во всех точках наблюдения, начиная с 1-го курса химиотерапии, по сравнению с исходными данными.
- 2. Изменения других гематологических показателей в обеих группах не были статистически и клинически значимыми на всем протяжении исследования.

15.4.3. Анализ сравнения динамики гематологических показателей между группами

Поскольку в исходном состоянии группы статистически значимо не различались по гематологическим показателям, то выполнялось сравнение между группами по разностям dT_i при помощи критерия Манна – Уитни (см. табл. А.7-А.8 приложения A).

Результаты анализа сравнения динамики гематологических показателей между группами приведены в **табл.32.**

Таблица 32 — Сравнение групп с помощью критерия Манна – Уитни по динамике гематологических показателей

динамике тематологических показателеи							
		U Манна-		Z-	р-значение	Различия	
Показатель	dTi	Уитни	Wilcoxon W	2- статистика	(двусторон	между	
		УИТНИ		Статистика	нее)	группами*	
	dT21	370,500	835,500	-3,185	0,001	Значимые	
Паўнання	dT42	334,500	799,500	-3,711	0,001	Значимые	
Лейкоциты	dT63	333,500	798,500	-3,726	0,001	Значимые	
	dT90	345,500	810,500	-3,549	0,001	Значимые	
	dT21	435,000	900,000	-0,279	0,780	Не значимые	
n	dT42	409,000	874,000	-0,735	0,462	Не значимые	
Эритроциты	dT63	409,500	874,500	-0,788	0,431	Не значимые	
	dT90	406,000	871,000	-0,903	0,367	Не значимые	
	dT21	373,000	838,000	-1,275	0,202	Не значимые	
Γ.	dT42	357,500	822,500	-1,632	0,103	Не значимые	
Гематокрит	dT63	394,500	859,500	-0,917	0,359	Не значимые	
	dT90	423,000	888,000	-0,442	0,659	Не значимые	
	dT21	427,000	892,000	-0,355	0,723	Не значимые	
F	dT42	436,500	901,500	-0,205	0,837	Не значимые	
Гемоглобин	dT63	434,500	899,500	-0,236		Не значимые	
	dT90	436,000	901,000	-0,213	0,831	Не значимые	
	dT21	446,000	911,000	-0,076	0,939	Не значимые	
т с	dT42	439,000	904,000	-0,219	0,826	Не значимые	
Тромбоциты	dT63	411,000	876,000	-3,687	0,001	Значимые	
	dT90	424,000	889,000	-3,414	0,001	Значимые	
	dT21	352,500	817,500	-2,461	0,004	Значимые	
Нейтрофилы, абс.	dT42	344,000	809,000	-2,584	0,001	Значимые	
1 1	dT63	367,000	832,000	-2,240	0,009	Значимые	
	dT90	364,000	829,000	-2,285	0,008	Значимые	
	dT21	348,000	813,000	-1,724	0,085	Не значимые	
11.91	dT42	373,500	838,500	-1,169	0,242	Не значимые	
Нейтрофилы, %	dT63	433,500	898,500	-0,247	0,805	Не значимые	
	dT90	397,000	862,000	-0,793		Не значимые	
Лимфоциты	dT21	324,500	789,500	-1,121		Не значимые	

	dT42	317,500	782,500	-1,212	0,227	Не значимые
	dT63	410,000	875,000	-0,648	0,517	Не значимые
	dT90	391,000	856,000	-0,947	0,344	Не значимые
	dT21	382,500	847,500	-1,117	0,264	Не значимые
Моноциты	dT42	372,500	837,500	-1,235	0,217	Не значимые
Моноциты	dT63	395,000	860,000	-0,857	0,391	Не значимые
	dT90	337,500	802,500	-1,552	0,126	Не значимые
	dT21	421,000	886,000	-0,497	0,619	Не значимые
Johnnogram	dT42	374,000	839,000	-1,169	0,243	Не значимые
Эозинофилы	dT63	334,500	799,500	-1,804	0,071	Не значимые
	dT90	386,000	851,000	-0,969	0,333	Не значимые
	dT21	420,500	885,500	-0,574	0,566	Не значимые
Fanadayyyy	dT42	357,000	822,000	-1,908	0,056	Не значимые
Базофилы	dT63	361,000	826,000	-1,443	0,149	Не значимые
	dT90	329,500	794,500	-1,831	0,067	Не значимые
	dT21	447,500	912,500	-0,038	0,970	Не значимые
СОЭ	dT42	395,500	860,500	-0,836	0,403	Не значимые
[03	dT63	450,000	915,000	0,000	1,000	Не значимые
	dT90	443,000	908,000	-0,109	0,914	Не значимые
*Вывод сделан при у	ровне зн	ачимости 0.	.05			

Вывод. На основании данных, представленных **в табл. 32**, можно сделать выводы:

- 1. Было выявлено достоверно более выраженное снижение уровня лейкоцитов, начиная с 1-го курса химиотерапии у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной.
- 2. Было выявлено достоверно более выраженное снижение уровня нейтрофилов (абс. кол-во), начиная с 1-го курса химиотерапии у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной.
- 3. Было выявлено достоверно более выраженное снижение уровня тромбоцитов, начиная с 3-го курса химиотерапии у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной.
- 4. По остальным гематологическим показателям группы значимо не отличались.

Для статистического анализа, показатели общего анализа крови были преобразованы в категориальные переменные с категориями: «Норма», «Вне нормы».

Дальнейший анализ показателей был проведен с построением таблицы частот. Для сравнения частот использовались критерии χ^2 Пирсона (либо точный критерий Фишера). Результаты данного анализа приведены в **табл. 33**.

Таблица 33— Результаты общего анализа крови в группах

			Основна	я группа	Контр	Контрольная		
Показатель	Время	Категория	(n =	= 30)	группа	(n = 30)	р- значе-	
	_	-	n	%	n	%	ние*	
	П	В норме	28	93,3	29	96,7	1 000	
	Дск	Вне нормы	2	6,7	1	3,3	1,000	
	ПЭ1	В норме	17	56,7	7	23,3	0,018*	
	Д21	Вне нормы	13	43,3	23	76,7	0,018*	
Лейкоциты	плэ	Норма	17	56,7	8	26,7	0,036*	
леикоциты	Д42	Вне нормы	13	43,3	22	73,3	0,030	
	П62	Норма	18	60,0	9	30,0	0,038*	
	Д63	Вне нормы	12	40,0	21	70,0	0,038	
	ПОО	Норма	18	60,0	9	30,0	0,038*	
	Д90	Вне нормы	12	40,0	21	70,0	0,038	
	Пои	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000	
	Дск	Вне нормы	0	0	0	0,0	1,000	
	П21	В норме	28	93,3	27	90,0	1.000	
Гемоглобин	Д21	Вне нормы	2	6,7	3	10,0	1,000	
	Д42	Норма	26	86,7	25	83,3	1,000	
		Вне нормы	4	13,3	5	16,7		
	П62	Норма	25	83,3	24	80,0	1,000	
	Д63	Вне нормы	5	16,7	6	20,0	1,000	
	ПОО	Норма	25	83,3	22	73,3	0,531	
	Д90	Вне нормы	5	16,7	8	26,7		
	Пот	В норме	30	100,0	30	100,0	1.000	
	Дск	Вне нормы	0	0	0	0	1,000	
	П21	В норме	29	96,7	28	93,3	1,000	
	Д21	Вне нормы	1	3,3	2	6,7	1,000	
Тромболити	П4Э	Норма	28	93,3	28	93,3	1.000	
Тромбоциты	Д42	Вне нормы	2	6,7	2	6,7	1,000	
	П62	Норма	28	93,3	26	86,7	0,671	
	Д63	Вне нормы	2	6,7	4	13,3	0,071	
	ПОО	Норма	29	96,7	27	90,0	0,612	
	Д90	Вне нормы	1	3,3	3	10,0	0,012	
	Пот	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000	
	Дск	Вне нормы	0	0	0	0	1,000	
	пол	В норме	22	73,3	12	40,0	0,019*	
Нейтрофилы	Д21	Вне нормы	8	27,7	18	60,0	0,019	
пситрофилы	П42	Норма	21	70,0	12	40,0	0,038*	
	Д42	Вне нормы	9	30,0	18	60,0		
	П62	Норма	22	73,3	15	50,0	0.111	
	Д63	Вне нормы	8	27,7	15	50,0	0,111	

				я группа		ольная	p-
Показатель	Время	Категория	(n =	: 30)	группа	(n = 30)	значе-
	-	•	n	%	n	%	ние*
	ПОО	Норма	23	76,7	17	56,7	0.171
	Д90	Вне нормы	7	23,3	13	43,3	0,171
	Пох	В норме	29	96,7	29	96,7	1.000
	Дск	Вне нормы	1	3,3	1	3,3	1,000
	ПЭ1	В норме	28	93,3	28	93,3	1.000
	Д21	Вне нормы	2	6,7	2	6,7	1,000
Эритроциты	ПИЭ	Норма	28	93,3	28	93,3	1,000
	Д42	Вне нормы	2	6,7	2	6,7	1,000
	П62	Норма	28	93,3	27	90,0	1.000
	Д63	Вне нормы	2	6,7	3	10,0	1,000
	поо	Норма	28	93,3	28	93,3	1,000
	Д90	Вне нормы	2	6,7	2	6,7	1,000
	Пои	В норме	30	100,0	30	100,0	1 000
	Дск	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	П21	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
	Д21	Вне нормы	0	0	0	0	
Гематокрит	Д42	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
	Д¬2	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
П63	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000	
	Д63	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	Д90	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
	Д90	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	Дск	В норме	30	100,0	30	100,0	1.000
	дск	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	Д21	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
	Д	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
Лимфоциты	Д42	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
	Д42	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	Д63	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
	Д03	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	Д90	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
	ДЖ	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	Дск	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
	дек	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	Д21	В норме	30	100,0	29	96,7	1,000
	7,21	Вне нормы	0	0	1	3,3	1,000
Моноциты	Д42	Норма	29	96,7	29	96,7	1,000
топоцины	A 12	Вне нормы	1	3,3	1	3,3	1,000
	Д63	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
	403	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	Д90	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	·
Эозинофилы	Дск	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000

Показатель	Время	Категория		я группа : 30)	_	ольная (n = 30)	р- значе-
220111011	Permi	Time of open	n	%	n	%	ние*
		Вне нормы	0	0	0	0	
	пот	В норме	30	100,0	30	100,0	1.000
	Д21	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	П4Э	Норма	30	100,0	30	100,0	1.000
	Д42	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	П62	Норма	30	100,0	30	100,0	1.000
	Д63	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	поо	Норма	30	100,0	30	100,0	1.000
Д90	Д90	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	Пох	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
	Дск	Вне нормы	0	0	0	0	
	Д21	В норме	30	100,0	30	100,0	1.000
		Вне нормы	0	0	0	0	1,000
Fanadayyyy		Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
Базофилы	Д42	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	П62	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
	Д63	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	Д90	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
	Д90	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	Дск	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
	ДСК	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	Д21	В норме	29	96,7	28	93,3	1,000
	Д21	Вне нормы	1	3,3	2	6,7	1,000
СОЭ	пиэ	Норма	28	93,3	29	96,7	1 000
005	СОЭ Д42	Вне нормы	2	6,7	1	3,3	1,000
	Д63	Норма	29	96,7	29	96,7	1,000
	доз	Вне нормы	1	3,3	1	3,3	
	Д90	Норма	29	96,7	28	93,3	1,000
	Д30	Вне нормы	1	3,3	2	6,7	1,000

Оценено при помощи точного критерия Фишера в комбинации с критерием хи-квадрат Пирсона при уровне значимости 0.05 и df=1

Как видно из **таблицы 33**, наиболее частым побочным эффектом со стороны системы кроветворения, была лейкопения (лейкоциты $<4,0x10^9$ кл/л), которая наблюдалась у 13 (43,3%) пациенток основной группы и у 23 (76,3%) контрольной, и нейтропения, которая наблюдалась у 9 (30,0%) пациенток основной группы и у 18 (60,0%) пациенток контрольной. Снижение уровня гемоглобина (<110 г/л) наблюдалось у 5 (16,7%) пациенток основной группы и у 8 (26,7%) пациенток контрольной. И снижение количества тромбоцитов (<150

^{*}Имеются значимые отличия между группами

 $x10^9$ кл/л) наблюдалось у 2 (6,7%) пациенток основной группы и у 4 (13,3%) пациенток контрольной.

Вывод. На основании данных, представленных в **табл. 33**, можно сделать вывод, что в контрольной группе было достоверно большее число пациенток, у которых наблюдались отклонения от нормы таких показателей, как количество лейкоцитов и количество нейтрофилов, по сравнению с основной группой.

По остальным показателям различия между группами не достоверны.

На **рис. 5-8** представлена частота развития лейкопении, нейтропении, анемии и тромбоцитопении у пациенток основной и контрольной групп, в процессе исследования.



Рис. 5 – Частота развития лейкопении

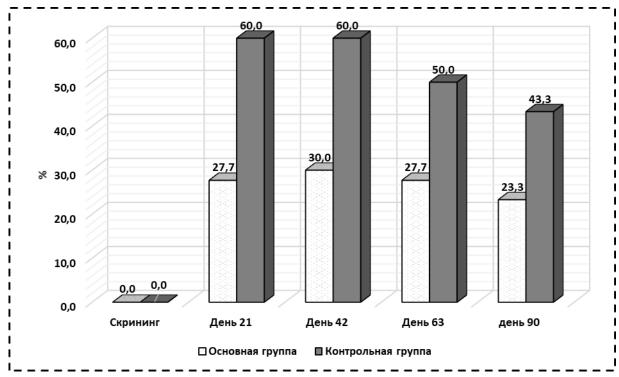


Рис. 6 – Частота развития нейтропении (абс. кол-во нейтрофилов)

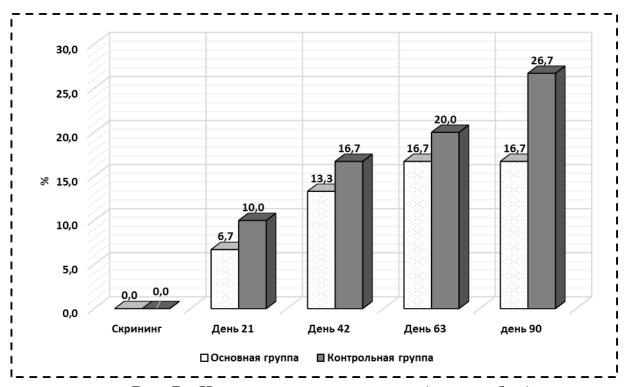


Рис. 7 – Частота развития анемии (гемоглобин)

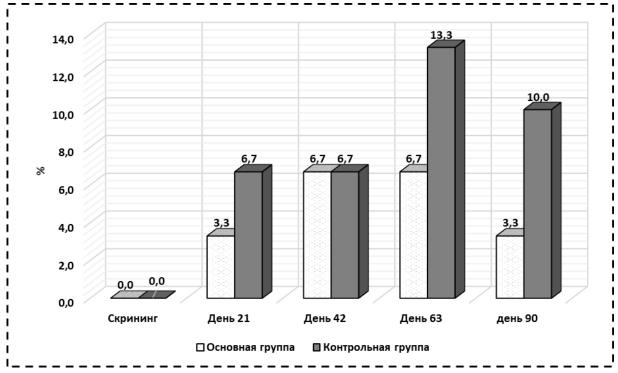


Рис. 8 – Частота развития тромбоцитопении

15.4.4. Анализ динамики параметров биохимического анализа крови

Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, глюкоза) проводился во время скрининга (Дск) и затем после каждого курса химиотерапии.

Результаты анализа динамики показателей биохимического анализа крови, методом описательной статистики, приведены в **табл. 34** для основной группы и в **табл. 35** для группы сравнения.

Таблица 34 — Динамика показателей биохимического анализа крови в процессе исследования у пациентов основной группы

Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Дск	30	35,40	32	4,237	22	40
	Д21	30	38,82	35	4,232	25	44
	Д42	30	41,29	40	5,466	27	59
	Д63	30	43,57	42	6,457	30	63
АЛТ, Ед/л	Д90	30	44,92	45	6,895	32	61
	[Д21 – Дск]	30	3,42	3	0,335	3	4
	[Д42 – Дск]	30	5,89	8	2,555	5	19
	[Д63 – Дск]	30	8,17	10	2,568	8	23
	[Д90 – Дск]	30	9,52	13	3,127	10	21

	Дск	30	32,45	32	4,379	20	38
	Д21	30	36,85	35	4,636	23	42
	Д42	30	39,45	40	5,221	25	53
	Д63	30	41,63	42	5,774	31	59
ACT E-/-	Д90	30	42,82	42	5,790	30	58
АСТ, Ед/л	[Д21 – Дск]	30	4,4	3	0,224	3	4
	[Д42 – Дск]	30	7	8	2,680	5	15
	[Д63 – Дск]	30	9,18	10	2,701	11	21
	[Д90 – Дск]	30	10,37	10	2,226	10	20
	Дск	30	15,24	15,5	2,765	11,2	18,8
	Д21	30	15,49	15,7	2,547	13,8	19,4
	Д42	30	15,85	15,9	2,769	13,2	20,8
	Д63	30	16,38	16,3	2,912	14,2	21,0
Билирубин общий,	Д90	30	16,43	16,7	2,772	13,9	20,6
мкмоль/л	[Д21 – Дск]	30	0,25	0,2	1,116	0,6	2,6
	[Д42 – Дск]	30	0,61	0,4	0,894	1,5	2,0
	[Д63 – Дск]	30	1,14	0,8	0,778	2,2	3,0
	[Д90 – Дск]	30	1,19	1,2	1,180	1,8	2,7
	Дск	30	75,1	74	11,536	55	84
	Д21	30	72,9	72	10,037	62	81
	Д42	30	73,6	72	9,275	61	82
	Д63	30	74,4	75	10,611	62	80
Креатинин, мкмоль/л	Д90	30	74,3	75	9,613	64	81
	[Д21 – Дск]	30	-2,2	-2	3,124	-3	7
	[Д42 – Дск]	30	-1,5	-2	2,783	-2	6
	[Д63 – Дск]	30	-0,7	1	2,225	-4	7
	[Д90 – Дск]	30	-0,8	1	3,457	-3	9
	Дск	30	5,25	5,3	0,561	4,2	6,8
	Д21	30	5,22	5,2	0,548	4,0	6,3
	Д42	30	5,18	5,2	0,517	4,2	6,5
	Д63	30	5,15	5,1	0,494	4,2	6,7
Глюкоза, мкмоль/л	Д90	30	5,33	4,9	0,652	4,0	6,2
	[Д21 – Дск]	30	-0,03	-0,1	0,361	-0,2	-0,5
	[Д42 – Дск]	30	-0,07	-0,1	0,250	0	-0,3
	[Д63 – Дск]	30	-0,1	-0,2	0,148	0	-0,1
	[Д90 – Дск]	30	0,08	-0,4	0,223	-0,2	-0,6

Таблица 35 — Динамика показателей биохимического анализа крови в процессе исследования у пациентов контрольной группы

Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
АЛТ, Ед/л	Дск	30	34,27	35	4,136	21	39
	Д21	30	38,59	40	4,313	26	47
	Д42	30	43,18	45	5,225	26	58
	Д63	30	44,41	45	5,673	32	62

Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Д90	30	46,23	45	6,114	33	62
	[Д21 – Дск]	30	4,32	5	1,678	5	8
	[Д42 – Дск]	30	8,91	10	3,221	5	19
	[Д63 – Дск]	30	10,14	10	3,260	11	23
	[Д90 – Дск]	30	11,96	10	2,997	12	23
	Дск	30	32,89	32	4,507	18	38
	Д21	30	36,29	35	5,332	22	44
	Д42	30	40,64	40	6,268	24	56
	Д63	30	42,92	42	5,889	30	55
АСТ, Ед/л	Д90	30	43,32	42	6,148	30	60
пст, Еділ	[Д21 – Дск]	30	3,4	3	0,863	4	6
	[Д42 – Дск]	30	7,75	8	2,225	6	18
	[Д63 – Дск]	30	10,03	10	1,468	12	17
	[Д90 – Дск]	30	10,43	10	2,447	12	22
	Дск	30	14,73	14,8	2,457	12,4	19,2
	Д21	30	15,27	15,1	2,106	13,6	20,5
	Д42	30	15,43	15,5	2,684	13,5	21,3
	Д63	30	15,86	15,7	2,930	14,2	21,2
Билирубин общий,	Д90	30	16,20	16,3	3,294	13,8	21,0
мкмоль/л	[Д21 – Дск]	30	0,54	0,3	0,215	1,2	1,3
	[Д42 – Дск]	30	0,7	0,7	0,331	1,1	2,1
	[Д63 – Дск]	30	1,13	0,9	0,248	1,8	2,0
	[Д90 – Дск]	30	1,47	1,5	0,279	1,4	1,8
	Дск	30	73,9	72	10,868	53	90
	Д21	30	73,5	75	10,181	58	81
	Д42	30	74,6	75	9,746	60	80
	Д63	30	74,8	75	10,566	64	80
Креатинин, мкмоль/л	Д90	30	75,3	75	9,897	63	81
	[Д21 – Дск]	30	-0,4	3	5,1137	5	-9
	[Д42 – Дск]	30	0,7	3	6,093	7	-10
	[Д63 – Дск]	30	0,9	3	8,445	11	-10
	[Д90 – Дск]	30	1,4	3	9,116	10	-9
	Дск	30	5,42	5,5	0,538	4,5	6,8
	Д21	30	5,52	5,6	0,872	4,0	6,5
	Д42	30	5,58	5,7	0,924	4,0	6,8
	Д63	30	5,46	5,4	0,641	3,9	6,7
Глюкоза, мкмоль/л	Д90	30	5,39	5,4	0,732	4,0	6,6
	[Д21 – Дск]	30	0,1	0,1	0,146	-0,3	-0,5
	[Д42 – Дск]	30	0,16	0,2	0,329	0	-0,5
	[Д63 – Дск]	30	0,04	-0,1	0,371	-0,1	-0,6
	[Д90 – Дск]	30	-0,03	-0,1	0,273	-0,2	-0,5

Графически динамика средних значений некоторых показателей приведена на **рис. 9 - 12**.

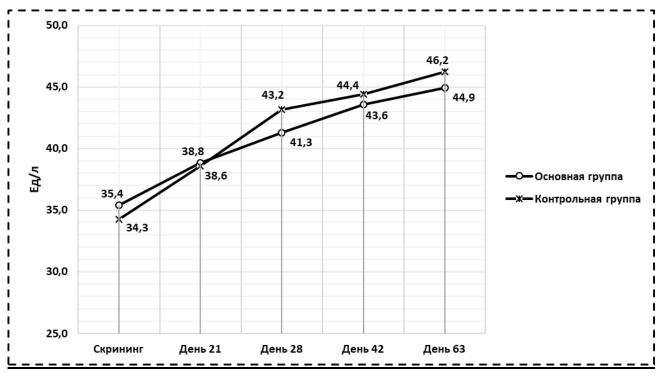


Рис. 9 – Динамика средних значений АЛТ в группах

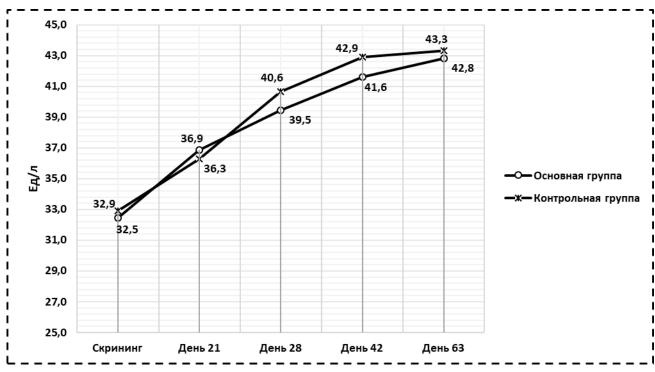


Рис. 10 – Динамика средних значений АСТ в группах

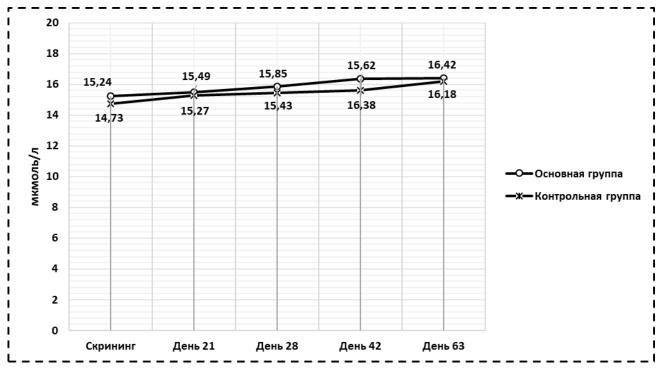


Рис. 11 – Динамика средних значений общего билирубина в группах

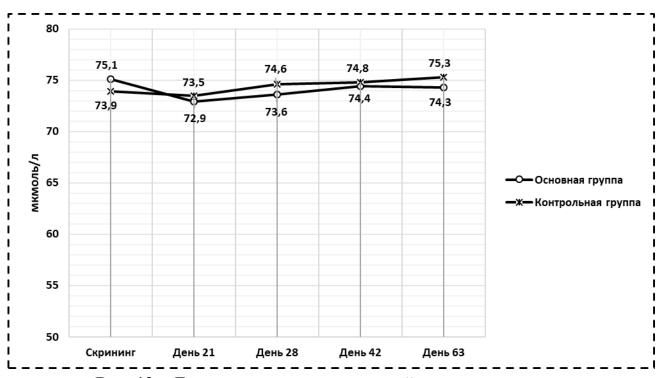


Рис. 12 – Динамика средних значений креатинина в группах

Как видно из графиков, у больных основной и контрольной групп отмечалось повышение уровня АЛТ и АСТ в процессе лечения. Данные

изменения свидетельствовали о негативном воздействии химиопрепаратов гепатобилиарную систему.

Для оценки значимости динамики показателей биохимического анализа крови выполнен дисперсионный анализ по смешанной двухфакторной модели (зависимая переменная — значение анализируемого показателя, фактор «время» фиксированный (Дскрининг, Д21, Д42, Д63, Д90) фактор «субъекты» случайный). Результаты ДА приведены в **табл. 36 - 37**.

Также выполнено сравнение следующих уровней фактора «визит» с исходными данными (Дскрининг) с помощью контрастного анализа **табл.38 - 39**. Нормальность распределения остатков ДА проверена с помощью критерия Шапиро-Уилка (**табл. А.9 приложения A**).

 Таблица 36 - Основные результаты ДА показателей биохимического анализа крови в основной группе

Зависимая	Фактор	Сумма	Число	Средний	F	Знач.
переменная	Фактор	квадратов	ст. своб.	квадрат	₽'	JII 41.
АЛТ	Визит	1641,854	4	410,464	4,200	0,003
71311	Пациенты	16151,849	29	556,960	5,699	0,000
ACT	Визит	2057,324	4	514,331	16,649	0,000
TIC I	Пациенты	6384,592	29	220,158	7,126	0,000
Билирубин общий	Визит	32,972	4	8,243	2,094	0,086
вилирубин бощии	Пациенты	687,144	29	23,695	6,020	0,000
Креатинин	Визит	86,191	4	21,548	1,079	0,370
Креатинин	Пациенты	12244,532	29	422,225	21,134	0,000
Глюкоза	Визит	0,549	4	0,137	1,658	0,114
1 morosa	Пациенты	41,889	29	1,444	38,478	0,000

Таблица 37 - Основные результаты ДА показателей биохимического анализа крови в контрольной группе

Зависимая	Фактор	Сумма	Число	Средний	F	Знач.
переменная	Фактор	квадратов	ст. своб.	квадрат	ľ	энач.
АЛТ	Визит	2826,674	4	706,668	6,906	0,000
71311	Пациенты	14073,756	29	485,302	4,743	0,000
ACT	Визит	2434,379	4	608,595	16,986	0,000
AC1	Пациенты	6602,940	29	227,688	6,355	0,000
Билирубин общий	Визит	38,105	4	9,526	2,088	0,094
Вилируонн оощии	Пациенты	594,019	29	20,483	5,564	0,000
Креатинин	Визит	63,779	4	15,945	0,792	0,533

	Пациенты	11217,540	29	386,812	19,218	0,000
Глюкоза	Визит	0,739	4	0,185	1,350	0,256
1 люкоза	Пациенты	73,362	29	2,530	18,487	0,000

Таблица 38 - Результаты контрастного анализа показателей биохимического анализа крови в основной группе

Зависимая переменная	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
	Д21 – Дск	4,430		0,085
АЛТ	Д42 – Дск	5,870	2.552	0,023*
AJII	Д63 – Дск	8,197	2,552	0,002*
	Д90 – Дск	9,497		0,000*
ACT	Д21 – Дск	2,907		0,057
	Д42 — Дск	6,990	1 425	0,000*
	Д63 – Дск	9,157	1,435	0,000*
	Д90 – Дск	10,390	1	0,000*
	Д21 – Дск	0,260		0,613
Билирубин	Д42 – Дск	0,593 0,512		0,249
общий	Д63 – Дск	1,027	0,312	0,080
	Д90 – Дск	1,093		0,059
	Д21 – Дск	-2,223		0,056
Креатинин	Д42 – Дск	-1,517	1,154	0,191
крсатинин	Д63 – Дск	-0,723	1,134	0,532
	Д90 – Дск	-0,787		0,497
	Д21 – Дск	-0,027		0,595
Глюкоза	Д42 — Дск	-0,067	0,050	0,185
1 HOKUSA	Д63 – Дск	-0,100	0,030	0,058
	Д90 – Дск	0,077		0,128

Вывод сделан при уровне значимости 0,05

Таблица 39 - Результаты контрастного анализа показателей биохимического анализа крови в контрольной группе

Зависимая переменная	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
	Д21 – Дск	4,297		0,103
АЛТ	Д42 — Дск	8,897	2,612	0,001*
AJII	Д63 – Дск	10,130	2,012	0,000*
	Д90 — Дск	11,953		0,000*
	Д21 – Дск	3,173		0,052
ACT	Д42 – Дск	7,723	1,546	0,000*
ACI	Д63 – Дск	Д63 – Дск 10,023		0,000*
	Д90 — Дск	10,423		0,000*

	Д21 – Дск	0,557		0,263
Билирубин	Д42 – Дск	0,740	0,495	0,138
общий	Д63 – Дск	1,040	0,493	0,093
	Д90 – Дск	1,177		0,057
V-a conveyer	Д21 – Дск	-0,393		0,735
	Д42 – Дск	0,733	1,158	0,538
Креатинин	Д63 – Дск	0,937	1,136	0,420
	Д90 – Дск	1,417		0,224
	Д21 – Дск	0,103		0,282
Гиомого	Д42 – Дск	0,160	0,096	0,097
Глюкоза	Д63 – Дск	0,033	0,090	0,728
	Д90 – Дск	-0,033		0,728
* Наблюдаются ст	атистически значимые от	гличия		

^{*} Наблюдаются статистически значимые отличия Вывод сделан при уровне значимости 0,05

Вывод. По результатам анализа значимости динамики параметров биохимического анализа крови можно сделать следующие выводы.

- 1. В основной и контрольной группах выявлено статистически значимое повышение уровня АЛТ и АСТ, начиная со 2-го курса ХТ по сравнению с исходными данными.
- 2. Изменения других биохимических показателей в обеих группах не были статистически и клинически значимыми.

15.4.5. Анализ сравнения динамики параметров биохимического анализа крови между группами

Поскольку в исходном состоянии группы статистически значимо не различались по показателям биохимического анализа крови, то выполнялось сравнение между группами по разностям dT_i при помощи критерия Манна — Уитни, т.к. индивидуальные разности dT_i не распределены нормально в обеих группах (см. **табл. А.10-А.11 приложения А**). Результаты этого сравнения приведены в **табл.40.**

Таблица 40 — Сравнение групп с помощью критерия Манна – Уитни по динамике показателей биохимического анализа крови

Показатель	dTi	U Манна- Уитни	Wilcoxon W	/ /=	р-значение (двусторон нее)	Различия между группами*
	dT21	448,000	913,000	-0,030	0,976	Не значимые
АЛТ	dT42	397,000	862,000	-0,792	0,428	Не значимые
AJII	dT63	424,000	889,000	-0,386	0,700	Не значимые
	dT90	416,500	881,500	-0,497	0,619	Не значимые

	dT21	390,500	855,500	-0,973	0,331	Не значимые
ACT	dT42	431,000	896,000	-0,303	0,762	Не значимые
ACI	dT63	428,500	893,500	-0,332	0,740	Не значимые
	dT90	442,000	907,000	-0,121	0,903	Не значимые
	dT21	366,000	831,000	-1,913	0,058	Не значимые
Билирубин общий	dT42	411,000	876,000	-0,854	0,393	Не значимые
Билируоин оощии	dT63	390,000	855,000	-1,027	0,304	Не значимые
	dT90	384,000	849,000	-1,079	0,280	Не значимые
	dT21	380,000	845,000	-1,534	0,125	Не значимые
Vnoomyyyyy	dT42	349,500	814,500	-1,909	0,066	Не значимые
Креатинин	dT63	391,500	856,500	-1,016	0,310	Не значимые
	dT90	345,500	810,500	-1,960	0,053	Не значимые
	dT21	377,500	842,500	-1,923	0,059	Не значимые
	dT42	351,000	816,000	-1,956	0,055	Не значимые
Глюкоза	dT63	411,000	876,000	-0,800	0,424	Не значимые
	dT90	388,000	853,000	-1,207	0,227	Не значимые
	dT21	448,000	913,000	-0,030	0,976	Не значимые

Вывод: на основании результатов анализа, приведенного в **табл. 40,** можно констатировать, что группы статистически значимо не различались по динамике показателей биохимического анализа крови.

Для статистического анализа, показатели биохимического анализа крови были преобразованы в категориальные переменные с категориями: «Норма», «Вне нормы».

Дальнейший анализ показателей был проведен с построением таблицы частот. Для сравнения частот использовался точный критерий Фишера. Результаты данного анализа приведены в **табл. 41**.

Таблица 41 — Результаты анализа показателей биохимического анализа крови

Показатель Время		Категория	Основная группа (n = 30)		Контро группа	р- значе-	
		_	n	%	n	%	ние*
	Дск	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	пот	В норме	25	83,3	26	86,7	1,000
АЛТ	Д21	Вне нормы	5	16,7	4	13,3	1,000
AJII	П42	Норма	25	83,3	26	86,7	1,000
Д42 Д63	Вне нормы	5	16,7	4	13,3	1,000	
	Норма	21	70,0	18	60,0	0,588	
	доз	Вне нормы	9	30,0	12	40,0	0,388

				я группа		ольная	p-
Показатель	Время	Категория	(n =	= 30)	группа	(n = 30)	значе-
			n	%	n	%	ние*
	Д90	Норма	20	66,7	18	60,0	0,789
	Д90	Вне нормы	10	33,3	12	40,0	0,789
	Поте	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
	Дск	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	П21	В норме	25	83,3	26	86,7	1,000
	Д21	Вне нормы	5	16,7	4	13,3	1,000
ACT	П42	Норма	25	83,3	26	86,7	1 000
	Д42	Вне нормы	5	16,7	4	13,3	1,000
	П(2	Норма	21	70,0	20	60,0	1 000
	Д63	Вне нормы	9	30,0	10	40,0	1,000
	ПОО	Норма	21	70,0	20	60,0	1 000
	Д90	Вне нормы	9	40,0	10	40,0	1,000
	п	В норме	30	100,0	30	100,0	1 000
	Дск	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
Д21 Билирубин д42 Д63	ПО 1	В норме	30	100,0	30	100,0	1.000
	Д21	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	П 40	Норма	30	100,0	30	100,0	1.000
	Д42	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	П.(2	Норма	30	100,0	30	100,0	1 000
	Вне нормы	0	0	0	0	1,000	
	Норма	30	100,0	30	100,0	1.000	
	Д90	Вне нормы	30	100,0	30	100,0	1,000
		В норме	30	100,0	30	100,0	1 000
	Дск	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	H21	В норме	30	100,0	30	100,0	1.000
	Д21	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
**	77.10	Норма	30	100,0	30	100,0	1 000
Креатинин	Д42	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
		Норма	30	100,0	30	100,0	
	Д63	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
		Норма	30	100,0	30	100,0	4 00-
	Д90	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
	<u> </u>	В норме	26	93,3	25	83,3	
	Дск	Вне нормы	4	6,7	5	16,7	1,000
		В норме	26	93,3	25	83,3	
	Д21	Вне нормы	4	6,7	5	16,7	1,000
_		Норма	25	86,7	25	83,3	
Глюкоза	Д42	Вне нормы	5	13,3	5	16,7	1,000
		Норма	26	86,7	23	76,7	
	Д63	Вне нормы	4	13,3	7	23,3	0,506
		Норма	26	86,7	25	83,3	
	Д90	Вне нормы	4	13,3	5	16,7	1,000
Оценено при п		•			3	10,7	I

Как видно из **таблицы 41**, у большинства пациентов, показатели биохимического анализа крови, на всем протяжении исследования, находились в пределах физиологической нормы. Токсическое действие применяемой химиотерапии проявлялось, в основном, в повышении уровня таких показателей, как АЛТ и АСТ. Так, повышение уровня АЛТ наблюдалось у 10 (33,3%) пациенток основной группы и у 12 (40,0%) пациенток контрольной. Повышение уровня АСТ наблюдалось у 9 (30,0%) пациенток основной группы и у 10 (33,3%) пациенток контрольной.

Вывод. На основании проведенного анализа не было выявлено достоверной разницы по частоте повышения биохимических показателей между группами на всем протяжении исследования.

15.4.6. Анализ динамики параметров общего анализа мочи.

Общий анализ мочи (удельный вес, pH, белок, глюкоза, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, клетки эпителия, соли). проводился во время скрининга, и затем после каждого курса химиотерапии.

Результаты анализа динамики показателей общего анализа мочи, методом описательной статистики, приведены в **табл.** 42 для основной группы и в **табл.** 43 для контрольной группы.

Таблица 42 — Динамика показателей общего анализа мочи в процессе исследования у пациентов основной группы

Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Дск	30	1014,6	1015	3,315	1010	1020
	Д21	30	1015,2	1015	3,341	1012	1020
	Д42	30	1015,3	1015	3,327	1012	1020
	Д63	30	1014,9	1015	3,209	1012	1020
Удельный вес	Д90	30	1015,6	1015	3,502	1012	1021
	[Д21 – Дск]	30	0,6	0	0,234	0	2
	[Д42 – Дск]	30	0,7	0	0,213	0	2
	[Д63 – Дск]	30	0,3	0	0,256	0	2
	[Д90 – Дск]	30	1,0	0	0,175	1	2
	Дск	30	5,40	5,5	0,163	5,0	5,5
	Д21	30	5,46	5,5	0,288	4,9	5,6
	Д42	30	5,47	5,5	0,315	5,0	5,8
рН	Д63	30	5,46	5,5	0,341	4,9	5,8
pm	Д90	30	5,42	5,5	0,342	5,0	5,8
	[Д21 – Дск]	30	0,06	0	0,125	-0,1	0,1
	[Д42 – Дск]	30	0,07	0	0,217	0	0,3
	[Д63 – Дск]	30	0,06	0	0,277	-0,1	0,3

Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	[Д90 – Дск]	30	0,02	0	0,215	0	0,3
	Дск	30	4,5	5	1,237	2	8
	Д21	30	4,6	5	1,242	2	8
	Д42	30	4,4	4	1,131	2	7
	Д63	30	4,3	4	1,099	2	7
Лейкоциты, кл. в п/з	Д90	30	3,2	3	1,215	2	8
леикоциты, кл. в п/з	[Д21 – Дск]	30	0,1	0	0,135	0	-1
	[Д42 – Дск]	30	-0,1	-1	0,129	0	-1
	[Д63 – Дск]	30	-0,2	-1	0,136	0	-1
	[Д90 – Дск]	30	-1,3	-2	0,153	0	1
	Дск	30	1,5	2	0,781	0	5
	Д21	30	1,9	2	0,724	0	5
	Д42	30	2,0	2	0,825	0	6
	Д63	30	1,8	2	0,766	0	5
Эритроциты, кл. в п/з	Д90	30	1,8	2	0,740	0	5
	[Д21 – Дск]	30	0,4	0	0,167	0	1
	[Д42 – Дск]	30	0,5	0	0,231	0	2
	[Д63 – Дск]	30	0,3	0	0,180	0	-1
	[Д90 – Дск]	30	0,3	0	0,174	0	-1
	Дск	30	0,5	0	0,247	0	2
	Д21	30	0,6	1	0,235	0	2
	Д42	30	0,6	1	0,253	0	2
2	Д63	30	0,5	0	0,215	0	2
Эпителиальные	Д90	30	0,7	1	0,318	0	3
клетки, кл. в пр.	[Д21 – Дск]	30	0,1	1	0,120	0	1
	[Д42 – Дск]	30	0,1	1	0,127	0	1
	[Д63 – Дск]	30	0	0	0,126	0	1
	[Д90 – Дск]	30	0,2	1	0,159	0	2

Таблица 43 — Динамика показателей общего анализа мочи в процессе исследования у пациентов контрольной группы

7_1					I J		
Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Дск	30	1015,8	1016	3,217	1010	1019
	Д21	30	1015,6	1015	3,125	1011	1018
	Д42	30	1015,9	1015	3,190	1010	1018
	Д63	30	1016,1	1016	3,458	1012	1020
Удельный вес	Д90	30	1016,3	1016	3,449	1013	1020
	[Д21 – Дск]	30	-0,2	-1	0,215	-1	1
	[Д42 – Дск]	30	0,1	-1	0,157	0	-1
	[Д63 – Дск]	30	0,3	0	0,169	1	2
	[Д90 – Дск]	30	0,5	0	0,210	1	3
	Дск	30	5,42	5,4	0,168	5,0	5,5
nЦ	Д21	30	5,37	5,5	0,247	5,0	5,6
pН	Д42	30	5,50	5,5	0,317	4,8	5,8
	Д63	30	5,56	5,5	0,337	4,8	5,6

Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Д90	30	5,52	5,5	0,350	5,0	5,8
	[Д21 – Дск]	30	-0,05	0,1	0,102	0	0,1
	[Д42 – Дск]	30	0,08	0,1	0,208	-0,2	0,3
	[Д63 – Дск]	30	0,14	0,1	0,221	-0,2	0,1
	[Д90 – Дск]	30	0,10	0,1	0,191	0	0,3
	Дск	30	4,3	4	1,245	2	8
	Д21	30	4,4	5	1,304	2	8
	Д42	30	4,8	5	1,231	2	7
	Д63	30	4,5	5	1,206	2	7
Лейкоциты, кл. в п/з	Д90	30	4,2	4	1,355	2	8
лсикоциты, кл. в 11/3	[Д21 – Дск]	30	0,1	1	0,201	0	2
	[Д42 – Дск]	30	0,5	1	0,154	0	-1
	[Д63 – Дск]	30	0,2	1	0,143	0	-1
	[Д90 – Дск]	30	-0,1	0	0,148	0	1
	Дск	30	1,2	1	0,655	0	4
	Д21	30	1,5	2	0,765	0	5
	Д42	30	1,3	1	0,733	0	5
	Д63	30	1,8	2	0,702	0	6
Эритроциты, кл. в п/з	Д90	30	2,0	2	0,712	0	6
	[Д21 – Дск]	30	0,3	1	0,111	0	1
	[Д42 – Дск]	30	0,1	0	0,115	0	1
	[Д63 – Дск]	30	0,6	1	0,173	0	2
	[Д90 – Дск]	30	0,8	1	0,181	0	2
	Дск	30	0,4	0	0,210	0	2
	Д21	30	0,4	0	0,215	0	2
	Д42	30	0,5	0	0,224	0	2
Эпителиальные	Д63	30	0,5	1	0,231	0	2
клетки, кл. в пр.	Д90	30	0,5	1	0,368	0	3
Kilotkii, Kii. B iip.	[Д21 – Дск]	30	0	0	0,098	0	1
	[Д42 – Дск]	30	0,1	0	0,102	0	1
	[Д63 – Дск]	30	0,1	1	0,099	0	1
	[Д90 – Дск]	30	0,1	1	0,082	0	1

Поскольку у всех пациенток, как основной группы, так и контрольной, на всем протяжении исследования, отсутствовали в моче белок, глюкоза, цилиндры и соли, анализ динамики по этим показателям не проводился.

Для остальных параметров был выполнен анализ значимости изменений за период исследования.

Для оценки динамики показателей общего анализа мочи выполнен дисперсионный анализ по смешанной двухфакторной модели (зависимая переменная — значение анализируемого показателя, фактор «время»

фиксированный (Декрининг, Д21, Д42, Д63, Д90) фактор «субъекты» случайный). Результаты ДА приведены в **табл. 44 - 45**.

Также выполнено сравнение следующих уровней фактора «визит» с исходными данными (Дскрининг) с помощью контрастного анализа **табл.46 - 47**. Нормальность распределения остатков ДА проверена с помощью критерия Шапиро-Уилка (**табл. А.12 приложения A**).

Таблица 44 - Основные результаты ДА показателей общего анализа мочи в основной группе

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Удельный вес	Визит	16,560	4	4,140	1,348	0,212
э дельный вес	Пациенты	1292,060	29	44,554	36,031	0,000
рН	Визит	0,097	4	0,024	0,404	0,806
pm	Пациенты	5,741	29	0,198	3,293	0,000
Лейкоциты, кл. в п/з	Визит	39,120	4	9,780	1,741	0,094
Menkodalibi, kii. B 11/3	Пациенты	378,691	29	13,058	11,670	0,000
Эритроциты, кл. в	Визит	3,467	4	0,867	1,293	0,277
п/3	Пациенты	137,633	29	4,746	7,082	0,000
Эпителиальные	Визит	0,840	4	0,210	1,526	0,199
клетки, кл. в пр.	Пациенты	73,740	29	2,543	18,481	0,000

Таблица 45 - Основные результаты ДА показателей общего анализа мочи в контрольной группе

Зависимая	Фантоп	Сумма	Число	Средний	F	Знач.
переменная	Фактор	квадратов	ст. своб.	квадрат	Г	энач.
Удельный вес	Визит	7,733	4	1,933	0,905	0,464
э дельный вес	Пациенты	1140,400	29	39,324	18,403	0,000
рН	Визит	0,794	4	0,198	1,973	0,072
pH	Пациенты	4,803	29	0,166	2,481	0,000
Лейкоциты, кл. в п/з	Визит	6,473	4	1,618	1,765	0,141
JICHKOLHIBI, KJI. B II/ S	Пациенты	466,822	29	16,097	17,557	0,000
Эритроциты, кл. в	Визит	12,573	4	3,143	1,648	0,101
п/3	Пациенты	59,573	29	2,054	3,299	0,000
Эпителиальные	Визит	0,360	4	0,090	1,851	0,124
клетки, кл. в пр.	Пациенты	57,260	29	1,974	40,61	0,000

Таблица 46 - Результаты контрастного анализа показателей общего анализа мочи в основной группе

Зависимая переменная	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
	Д21 - Дск	0,567		0,225
Удельный вес	Д42 - Дск	0,700	0,287	0,154
у дельный вес	Д63 - Дск	0,300	0,287	0,398
	Д90 - Дск	0,767		0,112
	Д21 - Дск	0,057		0,373
рН	Д42 - Дск	0,063	0,063	0,319
pm	Д63 - Дск	0,063	0,003	0,319
	Д90 - Дск	0,023		0,713
	Д21 - Дск	0,103		0,706
Лейкоциты, кл. в	Д42 - Дск -0,097		0,273	0,724
п/3	Д63 - Дск	-0,200	0,273	0,465
	Д90 - Дск	-1,100		0,078
	Д21 - Дск	0,333		0,218
Эритроциты, кл.	Д42 - Дск	0,467	0.211	0,069
В П/3	Д63 - Дск	0,267	0,211	0,210
	Д90 - Дск	0,267		0,210
	Д21 - Дск	0,100		0,299
Эпителиальные	Д42 - Дск	0,100	0.006	0,299
клетки, кл. в пр.	Д63 - Дск	0,000	0,096	1,000
	Д90 - Дск	0,200		0,069
*Вывод сделан при	и уровне значимости 0,0	5		

Таблица 47 - Результаты контрастного анализа показателей общего анализа мочи в контрольной группе

Зависимая переменная	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
	Д21 - Дск	-0,200		0,597
Удельный вес	Д42 - Дск	0,133	0,377	0,725
у дельный вес	Д63 - Дск	0,267	0,377	0,481
	Д90 - Дск	0,467		0,219
	Д21 - Дск	-0,053		0,426
рН	Д42 - Дск	0,080	0,067	0,233
pm	Д63 - Дск	0,147		0,059
	Д90 - Дск	0,107		0,080
	Д21 - Дск	0,103		0,677
Лейкоциты, кл. в	Д42 - Дск	0,503	0,247	0,064
п/3	Д63 - Дск	0,200	0,247	0,420
	Д90 - Дск			0,677
Эритроциты, кл.	Д21 - Дск	0,267	0.204	0,293
В П∕3	Д42 - Дск	0,033	0,204	0,870

	Д63 - Дск	0,567		0,086		
	Д90 - Дск	0,633		0,055		
	Д21 - Дск	0,000		1,000		
Эпителиальные	Д42 - Дск	0,100	0,057	0,082		
клетки, кл. в пр.	Д63 - Дск	0,100	0,037	0,082		
	Д90 - Дск	0,100		0,082		
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05						

Вывод. На основании проведенного анализа, можно сделать вывод, что в процессе лечения не наблюдались статистически значимые изменения показателей общего анализа мочи.

15.4.7. Анализ динамики данных ЭКГ.

ЭКГ исследование выполняли до начала ХТ, затем после каждого курса ЭКГ в динамике, XT. анализе данных В процессе неспецифические патологические изменения были выявлены у 5 пациенток (16,7%) основной группы и у 6 (20,0%) пациенток контрольной группы. Из них: у 2 пациенток основной и у 3 контрольной, наблюдали выраженное снижение амплитуды комплексов QRS; у 1 пациентки основной и у 1 пациентки контрольной группы – наблюдали депрессию сегмента ST на 1 мм и более; у 2 пациенток каждой из групп наблюдалось явление блокады ножек пучка Гиса. Следует отметить, что неспецифические патологические изменения на ЭКГ у пациенток из обеих групп, регистрировали после 3-го и 4-го курса XT. Ни в одном из случаев, данные изменения не потребовали отмены XT или отсрочки очередного курса.

Распределение пациенток в группах по наличию сердечно-сосудистой патологии по данным ЭКГ в процессе лечения, представлено в **таблице 48.**

Таблица 48 — Распределение пациенток в группах по наличию сердечнососудистой патологии по данным ЭКГ в процессе лечения

Результаты ЭКГ	Основная группа n=30		Контролы n=	р-значение*	
·	n	%	n	%	•
Снижение амплитуды комплексов QRS	2	6,7	3	10,0	1,000
Депрессия сегмента ST на 1 мм и более	1	3,3	1	3,3	1,000
Блокада ножек пучка Гиса	2	6,7	2	6,7	1,000

Вывод. На основании данных, приведенных в **табл. 48,** можно сделать вывод, что не было достоверной разницы по частоте возникновения патологических изменений, по данным ЭКГ, между группами.

15.5. Оценка эффективности по главной переменной

15.5.1. Анализ токсичности химиотерапии

Главной переменной в данном исследовании являлась степень проявления токсичности химиотерапии в процессе лечения. Предполагалось, что применение исследуемого препарата Доновит- $BC^{\text{®}}$, на фоне химиотерапии, снизит частоту и выраженность токсических реакций, вызванных применением химиотерапевтических препаратов.

В данном исследовании токсические реакции химиотерапии оценивались после каждого курса химиотерапии по шкале токсичности СТС NCIC.

Из 60 больных, получавших неоадъювантную полихимиотерапию по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м 2 плюс циклофосфамид в дозе 600 мг/м 2), 100,0% Токсические развились пациенток. реакции, осложнения применяемого режима химиотерапии, были прогнозируемыми соответствовали, в основном, 1- 2-й степени токсичности по шкале СТС NCIC. 3-я степень токсичности наблюдалась только по показателю «алопеция». Ни у одной из пациенток, ни по одному из показателей, не наблюдалась 4-я степень токсичности на всем протяжении исследования. Ни в одном случае, в данном исследовании, не было отсрочки или отмены курса химиотерапии в связи с развитием токсических реакций.

Гематологическая токсичность была выявлена у 36 (60,0%) пациенток. Наиболее частым осложнением проводимой химиотерапии со стороны системы крови явилось развитие лейкопении 1-2-й степени, которая наблюдалась у 34 (56,7%) пациенток. Нейтропения 1-2-й степени наблюдалась у 25 (40,7%) пациенток. Причем, ни в одном из случаев, не была зарегистрирована фебрильная нейтропения. Анемия 1-й степени наблюдалась у 12 (20,0%) пациенток и 2-й степени – у 1 пациентки (1,7%). Снижение количества тромбоцитов $<100 \times 10^9 \, \text{кл/л}$ не наблюдалось ни в одном случае.

Из негематологической токсичности, наиболее часто наблюдались: тошнота/рвота 1-2-й степени - у 39 (65,0%) пациенток, алопеция от минимальной, в начале лечения, до полной, к окончанию 4 курса XT - y 100 % пациенток, стоматит 1-й степени - у 12 пациенток (20,0%), 2-й степени – у 1

(1,7%) пациентки, нарушения сна - у 40 (66,7%) пациенток, периферические нейропатии 1-й степени - у 13 (21,7%) пациенток, нарушения стула (запор) – у 16 (26,7%). Гепатотоксичность 1-й степени развилась у 22 пациенток (36,7 %). Нарушения сердечного ритма (тахикардия) - у 8 (13,3%) пациенток, кардиотоксичность 1-й степени - у 11 пациенток (18,3%), 2-й степени – у 2 пациенток.

15.5.2. Анализ гематологической токсичности в группах

В основной группе, лейкопения 1-й степени была выявлена у 10 (33,3%) пациенток и 2-й степени – у 3 (10,0%) пациенток. В контрольной группе лейкопения 1-й степени была выявлена у 15 (50,0%) пациенток и 2-й степени – у 7 (23,3%) пациенток. В основной группе, нейтропения 1-й степени наблюдалась у 5 (16,7%) пациенток, 2-й степени – у 4 (13,3%) пациенток. В контрольной группе: 1-й степени - у 10 (33,3%) пациенток, 2-й степени – у 8 (26,7%) пациенток. Анемия 1-й степени наблюдалась у 5 (16,7%) пациенток основной группы и у 7 (23,3%) пациенток контрольной, 2-й степени – у 1 пациентки контрольной.

Частота встречаемости и процентное соотношение гематологической токсичности химиотерапии в группах представлены в **табл. 49.**

Таблица 49 - Анализ гематологической токсичности химиотерапии в группах

Параметр	Степень токсичности	Основная группа n=30		Контр гру n=	Р- значение*	
		n	%	n	%	
Лейкопения	1	10	33,3	15	50,0	0,036*
	2	3	10,0	7	23,3	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	
Нейтропения	1	5	16,7	10	33,3	0,038*
	2	4	13,3	8	26,7	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	
Анемия	1	5	16,7	7	23,3	0,411
	2	0	0	1	3,3	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	

^{*} Наблюдаются статистически значимые отличия Вывод сделан при уровне значимости 0,05

Вывод. Выявлена достоверно большая частота развития лейкопении и нейтропении у пациенток контрольной группы по сравнению с основной.

15.5.3. Анализ негематологической токсичности

На тошноту и позывы к рвоте разной интенсивности, на всем протяжении лечения, жаловались 15 (50,0%) пациенток основной и 24 (80,0%) пациентки контрольной. Выраженность тошноты/рвоты соответствовала 1-й степени токсичности у 9 (30,0%) пациенток основной группы и у 12 (40,0%) пациенток контрольной, 2-й степени токсичности — у 6 (20,0%) пациенток основной группы и у 12 (40,0%) пациенток контрольной.

Стоматит 1-й степени наблюдался у 5 (16,7%) пациенток основной группы и у 7 (23,3%) пациенток контрольной, 2-й степени – у 1 (3,3%) пациентки контрольной группы.

Гепатотоксичность 1-й степени наблюдалось у 10 (33,3%) пациенток основной группы и у 12 (40,0 %) пациенток контрольной,

Нейротоксичность 1-й степени (нарушения сна) - у 18 (60,0%) пациенток основной и у 22 (73,3%) пациенток контрольной, периферические нейропатии 1-й степени - у 6 (20,0%) пациенток основной и у 7 (23,3%) пациенток контрольной, нарушения стула (запор) – у 10 (33.3%) пациенток основной и у 6 (20,0%) пациенток контрольной. Алопеция, от минимальной, в начале лечения, до полной, к окончанию 4 курса ХТ, – у 100 % пациенток обеих групп.

Нарушения сердечного ритма (тахикардия) наблюдались у 4 (6,7%) пациенток основной группы и у 4 (6,7%) пациенток контрольной. Кардиотоксичность 1-й степени (по данными ЭКГ) - у 4 пациенток (13,3%) основной группы и у 5 (16,7%) пациенток контрольной группы, 2-й степени – по 1 пациентке (3,3%) в каждой из групп.

Частота встречаемости и процентное соотношение негематологической токсичности химиотерапии в группах представлены в **табл. 50.**

Таблица 50 - Анализ негематологической токсичности в группах

Параметр	Степень токсичности	Основная группа n=30		Контрольная группа n=30		Р- значение*
		n	%	n	%	
Тохуууоло/проло	1	9	30,0	12	40,0	0.020*
Тошнота/рвота	2	6	20,0	12	40,0	0,030*

	3	0	0	0	0	
Стоматит	1	5	16,7	7	23,3	
	2	0	0	1	3,3	0,531
	3	0	0	0	0	
	1	10	33,3	12	40,0	
Гепатотоксичность	2	0	10,0	0	13,3	0,789
	3	0	0	0	0	
	1	18	60,0	22	73,3	
Нарушения сна	2	0	0	0	0	0,411
	3	0	0	0	0	
Помуфомуучасууча	1	6	20,0	7	23,3	
Периферические	2	0	0	0	0	0,754
нейропатии	3	0	0	0	0	
	1	10	33,3	6	20,0	
Запор	2	0	0	2	6,7	0,778
	3	0	0	0	0	
	1	0	0	0	0	
Алопеция	2	14	46,7	15	50,0	0,796
	3	16	53,3	15	50,0	
Нарушения сердечного ритма	1	4	6,7	4	6,7	
	2	0	0	0	0	1,000
	3	0	0	0	0	
	1	4	13,3	5	16,7	
Кардиотоксичность	2	1	3,3	1	3,3	0,739
	3	0	0	0	0	

^{*} Наблюдаются статистически значимые отличия

Вывод сделан при уровне значимости 0,05

Вывод. Анализируя результаты, представленные в **табл.50**, можно сделать вывод, что в контрольной группе было статистически значимо большее количество пациенток, у которых наблюдались тошнота/рвота вследствие проводимой химиотерапии.

По остальным показателям различия между группами были недостоверны.

Подводя итоги, можно утверждать, что общий профиль токсичности для группы пациенток, получающих на фоне химиотерапии исследуемый препарат Доновит- $BC^{\text{®}}$, был менее выраженным, чем в группе, получающей только химиотерапию. Это свидетельствует о положительном воздействии препарата Доновит- $BC^{\text{®}}$ на организм пациентки, в плане предотвращения токсических реакций химиотерапии или снижения степени их выраженности.

Графически, анализ токсичности химиотерапии представлен на рис. 13-14.

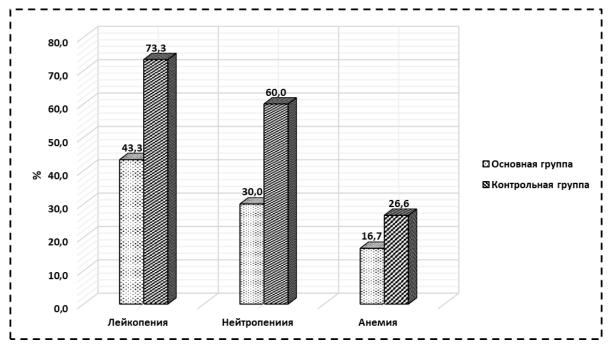


Рис.13 - Анализ гематологической токсичности химиотерапии в группах

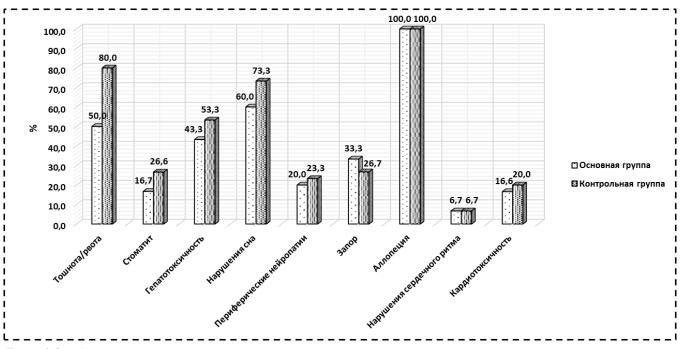


Рис.14 - Анализ негематологической токсичности химиотерапии в группах

15.6. Оценка качества жизни

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

Уровень качества жизни оценивался у всех больных до начала проведения химиотерапии, затем после 2-го и 4-го курса XT.

Анализ данных, полученных в процессе лечения, продемонстрировал прогрессивное снижение качества жизни в обеих группах. Преобладали изменения, связанные с клинической картиной (симптоматикой), являющейся следствием общего воздействия на организм ХТ. Пациентов беспокоили такие астенические проявления, как: недомогание, общая слабость, повышенная утомляемость, снижение трудоспособности. Высокие значения имел показатель «тошнота/рвота». Следует отметить, что группе пациентов, принимающих химиотерапию+Доновит-ВС®, снижение качества жизни по большинству показателей было менее выраженным.

Нами были проанализированы 2 интегральные шкалы Анкеты EORTC QLQ-C30: шкала «качества жизни» и шкала «общего статуса здоровья». Максимально возможная сумма баллов, которую можно набрать по каждой из шкал, составляет 7 баллов, что было принято за 100%. Общий балл по каждой из шкал, рассчитывался по формуле:

$$S_y = \frac{S_x - S_{min}}{S_{max} - S_{min}} \cdot 100$$

При статистическом анализе данных, полученных до лечения, достоверных различий в вышеперечисленных показателях, у пациенток основной и контрольной групп, выявлено не было (см. **табл.53-54**).

Средний балл по шкале «качества жизни» до начала проведения химиотерапии составил 86,65 (CO =10,25) в основной группе и 84,93 (CO =10,64) в контрольной. В процессе лечения, отмечалось прогрессивное снижение этого показателя в обеих группах. Так, после 4-го курса химиотерапии средний балл в основной группе составил 62,46 (CO =8,34) балла, а в контрольной группе – 54,40 (CO =8,45).

По шкале «общего состояния здоровья» ситуация была аналогичной. Средний балл до начала проведения химиотерапии составил 77,25 (CO =9,43) в

основной группе и 78,33 (CO = 9,062) в контрольной. В процессе лечения, отмечалось прогрессивное снижение этого показателя, и после 4-го курса химиотерапии средний балл общего состояния здоровья в основной группе составил 60,35 (CO =10,83) а в контрольной группе -51,74 (CO =18,86).

Данные описательной статистики представлены в таблицах 51-52.

Таблица 51 – Динамика оценки «качества жизни» в группах по данным анкеты EORTC OLO-C30

Время	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
ПО	Основная группа	30	86,65	88	10,250	66,6	100,0
Д0	Контрольная группа	30	84,93	85	10,636	66,6	100,0
ПИЭ	Основная группа	30	67,54	65	7,941	50,0	83,3
Д42	Контрольная группа	30	61,21	62	10,242	33,3	66,6
ПОО	Основная группа	30	62,46	64	8,341	33,3	66,6
Д90	Контрольная группа	30	54,40	55	8,455	33,3	66,6

Таблица 52 – Динамика оценки «общего состояния здоровья» в группах по данным анкеты EORTC QLQ-C30

——————————————————————————————————————							
Время	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
ПО	Основная группа	30	77,25	80	9,437	66,6	100,0
Д0	Контрольная группа	30	78,33	80	9,062	66,6	100,0
П4Э	Основная группа	30	64,68	62	10,205	33,3	66,6
Д42	Контрольная группа	30	59,24	60	13,382	33,3	66,6
ПОО	Основная группа	30	60,35	60	10,828	33,3	66,6
Д90	Контрольная группа	30	51,74	50	18,868	16,6	66,6

Для сравнения групп по оценке «качества жизни» и оценки «общего состояния здоровья» по данным анкеты EORTC QLQ - C30 был применен критерий Стьюдента для независимых выборок (табл. 53-54), так как данные были распределены нормально в обеих группах (Приложение А, табл. А.13-14).

Таблица 53 — Результаты сравнения групп по оценке «качества жизни» по данным анкеты EORTC QLQ-C30 при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок

День	t- статистика	df	р-значение	Разность средних	Различия*
Д0	0,640	58	0,525	1,72	Не значимые
Д42	2,677	58	0,010	6,33	Значимые

Д90	2,646	58	0,010	8,06	Значимые	
* При уровне значимости 0,05.						

Таблица 54 — Результаты сравнения групп по оценке «общего состояния здоровья» по данным анкеты EORTC QLQ-C30 при помощи критерия

Стьюдента для независимых выборок

День	t- статистика	df	р-значение	Разность средних	Различия*
Д0	-0,452	58	0,653	1,08	Не значимые
Д42	2,098	58	0,040	5,44	Значимые
Д90	2,155	58	0,032	8,61	Значимые
* При уровне значимости 0,05.					

Графически, динамика оценки «качества жизни» и оценки «общего состояния здоровья» в процессе лечения представлена на рис. 15-16.

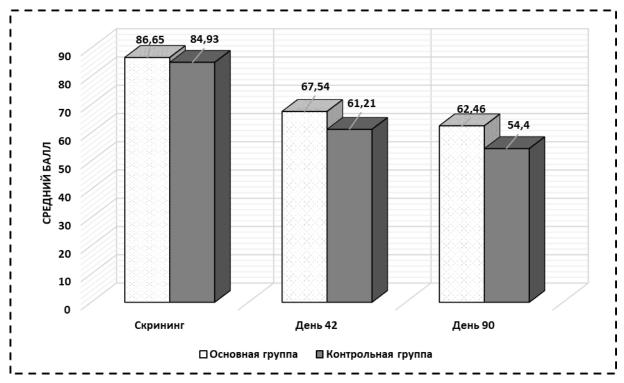


Рис.15 - Динамика оценки «качества жизни» в группах

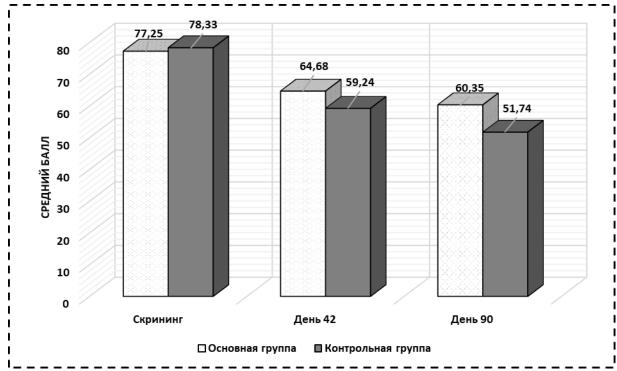


Рис.16 - Динамика оценки «общего состояния здоровья» в группах

Поскольку в исходном состоянии группы статистически значимо не различались по показателям качества жизни, то выполнялось сравнение между группами по разностям dT_i при помощи критерия Манна — Уитни, т.к. индивидуальные разности dT_i не были распределены нормально в обеих группах.

Результаты анализа сравнения динамики показателей качества жизни между группами приведены в **табл.55**.

Таблица 55 — Сравнение групп с помощью критерия Манна – Уитни по динамике показателей качества жизни

Показатель	dTi	U Манна- Уитни	Wilcoxon W	Z- статистика	р-значение (двустороннее)	Различия между группами*
Оценка «качества	D42	580,000	845,000	-2,241	0,021	Значимое
«инкиж	D90	590,000	885,000	-2,446	0,006	Значимое
Оценка «общего	D42	628,000	793,000	-2,126	0,038	Значимое
состояния здоровья»	D90	667,000	832,000	-2,238	0,024	Значимое

Вывод.

- 1). В обеих группах установлено статистически достоверное снижение качества жизни по шкале «общего состояния здоровья» и шкале оценки «качества жизни».
- 2). У пациентов контрольной группы наблюдалось достоверно более значительное снижение качества жизни по шкале «оценки общего состояния здоровья» и шкале оценки «качества жизни», по сравнению с пациентами основной группы на всех этапах лечения.

15.7. Оценка общего состояния пациентов по шкале ЕСОС

При оценке общего состояния пациентов по шкале ECOG было выявлено, что общее состояние пациенток в процессе лечения соответствовало 1-2 баллам, и было стабильным на протяжении всего исследования.

Характеристика общего состояния больных в процессе лечения по шкале ECOG представлена в **табл.56**.

Таблица 56 — Характеристика общего состояния больных по шкале ECOG в процессе лечения (абс. кол-во, %)

Основная группа n = 30	Контрольная группа n = 30	р-значение*
-	-	
13 (43,3 %)	5 (16,7 %)	
17 (56,7 %)	25 (83,3 %)	0,048*
-	-	
-	-	
	n = 30 - 13 (43,3 %)	n = 30 n = 30 13 (43,3 %) 5 (16,7 %)

^{*}Наблюдаются статистически значимые отличия Вывод при уровне значимости 0,05

Вывод. Согласно результатам анализа данных, приведенного в **табл.56**, можно констатировать, что группы в процессе лечения статистически значимо различались по оценке общего состояния по шкале ECOG в пользу пациентов основной группы.

15.8. Оценка эффективности неоадъювантной химиотерапии

Оценка непосредственного лечебного эффекта неоадъювантной химиотерапии проводилась в соответствии со стандартными критериями эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST 1.1., на основании данных маммографии, проведенной через 3 месяца от начала XT.

При интерпретации маммологических снимков использовались следующие критерии ответа опухоли на лечение:

<u>Полный ответ</u> – исчезновение всех очагов, при отсутствии появления новых.

<u>Частичный ответ</u> — уменьшение на 30% и более всех измеряемых опухолевых образований при условии отсутствия признаков появления новых метастазов или прогрессирования старых.

<u>Стабилизация процесса</u> – не отмечается уменьшения, достаточное для оценки как частичного регресса, или увеличение, которое можно оценить, как прогрессирование.

<u>Прогрессирование процесса</u> предполагает увеличение наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированной во время наблюдения, на 20% или появление новых очагов.

Анализируя результаты распределения пациенток, согласно реакции опухоли на проведенное лечение, следует отметить, что полная регрессия опухоли наблюдалось у 4 пациенток основной группы и у 3 пациенток контрольной; частичная регрессия - у 22 пациенток основной и у 21 пациентки контрольной, стабилизация процесса - у 4 пациенток основной и у 6 пациенток контрольной и прогрессирование процесса не наблюдалось ни у одной из пациенток обеих групп.

Результаты оценки эффективности неоадъювантной химиотерапии в группах, в зависимости от объективного ответа опухоли на лечение представлены в **табл. 57.**

Таблица 57 - Результаты оценки эффективности неоадъювантной химиотерапии в группах, в зависимости от объективного ответа опухоли на лечение

Эффект неоадъювантной	Основная группа n = 30		_	ьная группа = 30	р-значение*	
химиотерапии	n	%	n	%		
Полный ответ	4	13,3	3	10,0	1,000	
Частичный ответ	22	73,3	21	70,0	1,000	
Стабилизация процесса	4	13,3	6	20,0	0,731	
Прогрессирование процесса	0	0	0	0	1,000	
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05						

Вывод. Анализ частоты ответов опухоли на проведенное химиотерапевтическое лечение показал отсутствие статистически достоверных различий в группах.

15.9. Вывод о превышающей эффективности.

Вывод о превышающей эффективности терапии, включающей исследуемый препарат (основная группа), по сравнению с терапией без исследуемого препарата (контрольная группа) должен быть сделан на основании статистически значимых различий при сравнении групп по главным переменным, оценивающим степень токсичности. Предполагалось, что любое уменьшение уровня токсичности по любой из переменных является клинически важным.

На основании результатов анализа, можно сделать вывод, что имеются статистически значимые различия между группами, доказывающие превышающий положительный эффект, в предотвращении токсических реакций химиотерапии и снижении степени их выраженности, а также в оценке качества жизни, у пациенток, принимавших, на фоне противоопухолевой химиотерапии, исследуемый препарат Доновит- $BC^{\text{®}}$, по сравнению с группой пациенток, принимавших только химиотерапию.

- 1) Было выявлено достоверно более выраженное снижение уровня лейкоцитов и нейтрофилов (абс. кол-во), начиная с 1-го курса химиотерапии у пациенток контрольной группы, по сравнению с основной.
- 2) Было выявлено достоверно более выраженное снижение уровня тромбоцитов, начиная с 3-го курса химиотерапии у пациенток контрольной группы, по сравнению с основной.
- 3) Была выявлена достоверно большая частота развития лейкопении и нейтропении у пациенток контрольной группы по сравнению с основной.
- 4) Было выявлено статистически значимо большее количество пациенток в контрольной группе по сравнению с основной, у которых наблюдались тошнота/рвота вследствие проводимой химиотерапии.
- 5) Установлено достоверно более значительное снижение качества жизни по шкале «оценки общего состояния здоровья» и шкале «оценки качества жизни» по данным анкеты EORTC QLQ C30, у пациентов контрольной группы, по сравнению основной на всех этапах лечения.

б) Также можно констатировать, что группы в процессе лечения статистически значимо различались по оценке общего состояния по шкале ECOG в пользу пациентов основной группы.

Вышеперечисленное, подтверждает вывод о превышающей эффективности лечения в группе пациенток, принимавших, на фоне противоопухолевой химиотерапии, исследуемый препарат Доновит- $BC^{®}$ по сравнению с группой пациенток, принимавших только химиотерапию.

15.10. Анализ переносимости

В процессе исследования ПЯ/ПР были зарегистрированы у 100% основной и контрольной группы. Ни одно из зарегистрированных ПЯ/ПР не квалифицировалось, как серьезное. Все ПЯ/ПР имели непосредственную связь с химиотерапией и соответствовали профилю токсичности, применяемых химиотерапевтических препаратов. Ни в одном случае исследователем не была установлена связь, наблюдаемых ПЯ/ПР, с исследуемым препаратом. Следует учесть также, что в группе пациентов, принимающих исследуемый препарат Доновит-ВС®, количество ПЯ/ПР было значительно меньшим, чем в группе пациентов, не принимающих Доновит-ВС® (количество ПЯ/ПР: 132 — в основной группе и 173 — в контрольной).

процессе исследования, пациенток, принимающих В группе зафиксировано исследуемый препарат, не было аллергических анафилактических реакций, колебаний значительных показателей гемодинамики. Ни у одной из пациенток, принимающих исследуемый препарат, не были зарегистрированы серьезные ПЯ/ПР и ни одна из пациенток не выбыла из исследования вследствие ПЯ/ПР.

На основании вышеперечисленного можно считать, что переносимость исследуемого препарата Доновит- BC^{*} была хорошей у всех 100% пациенток.

Список зарегистрированных ПР/ПЯ приведен в **табл. 58**, итоговая статистика ПЯ/ПР - в **табл. 59**.

Таблица 58 — Список зарегистрированных ПР/ПЯ

Параметр		ая группа =30	Контрольная группа n=30	
	n	%	n	%
Тошнота/рвота	15	50,0	24	80,0
Алопеция	30	100,0	30	100,0
Стоматит	5	16,7	8	26,7
Нарушения сна (бессонница)	18	60,0	22	73,3
Периферическая нейропатия	6	20,0	7	23,3
Нарушения стула (запор)	3	10,0	5	16,7
Лейкопения	13	43,3	21	70,0
Нейтропения	9	30,0	16	53,3
Анемия	5	16,7	8	26,7
Повышение АЛТ	10	33,3	12	40,0
Повышение АСТ	9	30,0	10	33,3
Нарушения сердечного ритма (тахикардия)	4	6,7	4	6,7
Снижение амплитуды комплексов QRS	2	6,7	3	10,0
Депрессия сегмента ST на 1 мм и более	1	3,3	1	3,3
Блокада ножек пучка Гиса	2	6,7	2	6,7

Таблица 59 — Итоговая статистика ПР/ПЯ

Анализируемые показатели	Основна	я группа	Контрольная группа		
	n	%	n	%	
Субъекты, оцениваемые для ПР/ПЯ	30	100,0	30	100,0	
Количество ПР/ПЯ	132	-	173	-	
Пациенты с ПР/ПЯ	30	100,0	30	100,0	
Количество серьезных ПР/ПЯ	0	0	0	0	
Пациенты с серьезными ПР/ПЯ	0	0	0	0	
Пациенты, выбывшие вследствие ПР/ПЯ	0	0	0	0	
Пациенты с уменьшенной дозой или временным прекращением приема вследствие ПР/ПЯ	0	0	0	0	

15.11. Обсуждение результатов исследования

Данное исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, действующими нормативными

документами и законодательством Украины, а также в соответствии с протоколом клинического исследования.

Основной целью исследования являлась оценка эффективности и переносимости препарата Доновит- BC^{\circledast} , таблетки производства ООО «Астрафарм», применяемого у пациенток с раком молочной железы на фоне химиотерапии в сравнении с группой пациенток, получающих только химиотерапию.

Задачей исследования было изучение влияния исследуемого препарата на степень токсичности химиотерапии и на качество жизни пациенток, принимающих химиотерапевтические препараты. Затем, сравнение результатов лечения, полученных в основной и контрольной группах с целью установления превышающей эффективности в группе пациенток, получающих химиотерапию + Доновит- $BC^{\text{®}}$ в сравнении с группой пациенток, получающих только химиотерапию. Предполагалось, что применение исследуемого препарата Доновит- $BC^{\text{®}}$ снизит степень токсичности применяемой химиотерапии и улучшит качество жизни пациенток.

У всех потенциальных участниц исследования было получено письменное информированное согласие перед началом любых процедур исследования.

В исследование было рандомизировано 60 пациенток, из них: 30 пациенток - в основную группу (пациентки, принимающие химиотерапию + Доновит- $BC^{\text{®}}$) и 30 пациенток — в контрольную группу (пациентки, принимающие только химиотерапию). Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту, нозологии, гемодинамическим показателя, данным лабораторных исследований и ЭКГ.

У пациенток, включенных в исследование, был диагностирован рак молочной железы ($T_1N_{1-3}M_0$, $T_2N_{0-3}M_0$, $T_3N_{0-3}M_0$), подтвержденный данными гистологического или цитологического исследования. Всем пациенткам была назначена неоадъювантная полихимиотерапия по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м² плюс циклофосфамид в дозе 600 мг/м²) в виде 4-х курсов с интервалом в 3 недели. Кроме этого, пациентки основной группы, одновременно с XT, получали исследуемый препарат Доновит-ВС®, таблетки производства ООО «Астрафарм» по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев.

Все пациентки основной и контрольной групп получили запланированный курс химиотерапии. Среднее число курсов, полученных больными в процессе данного исследования, составило 4 в основной и

контрольной группе. Средняя кумулятивная доза доксирубицина составила $393,3 \text{ мг/м}^2$ в основной группе и $389,3 \text{ мг/м}^2$ в контрольной.

Ни в одном случае не было снижения дозы химиопрепаратов, ни отсрочки курса химиотерапии.

В процессе исследования не было случаев досрочного выбывания пациенток из исследования в связи с возникшей серьезной побочной реакцией или по какой-либо другой причине. Все рандомизированные пациентки закончили исследование по протоколу. В анализ эффективности и переносимости были включены все 60 пациенток.

Главной переменной в данном исследовании была степень проявления токсичности химиотерапии в процессе лечения по шкале СТС NCIC.

Вторичная переменная - уровень качества жизни пациентки в процессе лечения по анкете EORTC QLQ - С 30 и ответ опухоли на лечение по данным маммографии через 3 месяца от начала XT.

При оценке переносимости учитывались: наличие и характер нежелательных явлений, их связь с исследуемым препаратом; динамика жизненно важных показателей (АД, ЧСС, t тела); динамика данных ЭКГ; динамика лабораторных показателей.

Токсические реакции химиотерапии оценивались после каждого курса химиотерапии по шкале токсичности СТС NCIC.

На основании анализа результатов исследования, были сделаны следующие выводы:

- 1) По результатам анализа динамики гематологических показателей:
- в основной и контрольной группах выявлено статистически значимое снижение уровня лейкоцитов, нейтрофилов, гемоглобина и тромбоцитов, во всех точках наблюдения, начиная с 1-го курса химиотерапии, по сравнению с исходными данными;
- изменения других гематологических показателей в обеих группах не были статистически и клинически значимыми на всем протяжении исследования;
- было выявлено достоверно более выраженное снижение уровня лейкоцитов и нейтрофилов (абс. кол-во), начиная с 1-го курса химиотерапии у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной;

- было выявлено достоверно более выраженное снижение уровня тромбоцитов, начиная с 3-го курса химиотерапии у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной;
- по динамике остальных гематологических показателей группы значимо не отличались.
- была выявлена достоверно большая частота развития лейкопении и нейтропении у пациенток контрольной группы по сравнению с основной.
- 2). По результатам анализа динамики параметров биохимического исследования крови:
 - в основной и контрольной группах выявлено статистически значимое повышение уровня АЛТ и АСТ, начиная со 2-го курса ХТ по сравнению с исходными данными;
 - группы статистически значимо не различались по динамике показателей биохимического анализа крови.
 - не было выявлено также достоверной разницы по частоте повышения биохимических показателей между группами на всем протяжении исследования.
- 3). По результатам анализа степени токсичности XT по шкале токсичности CTC NCIC:
 - выявлена достоверно большая частота развития лейкопении и нейтропении у пациенток контрольной группы по сравнению с основной;
 - в контрольной группе было статистически значимо большее количество пациенток, у которых наблюдались тошнота/рвота вследствие проводимой химиотерапии;
 - по остальным показателям различия между группами были недостоверны.
- 4). По результатам анализа качества жизни, по данным анкеты EORTC *QLQ-C30*:
 - в обеих группах установлено статистически достоверное снижение качества жизни по шкале «общего состояния здоровья» и шкале оценки «качества жизни»;
 - у пациенток контрольной группы наблюдалось достоверно более значительное снижение качества жизни по шкале «оценки общего состояния здоровья» и шкале оценки «качества жизни», по сравнению с пациентами основной группы на всех этапах лечения.

- 5). Также можно констатировать, что группы в процессе лечения статистически значимо различались по оценке общего состояния по шкале ECOG в пользу пациентов основной группы.
- 6). Анализ частоты ответов опухоли на проведенное химиотерапевтическое лечение показал отсутствие статистически достоверных различий между группами.

Вышеперечисленное, свидетельствует в пользу превышающей эффективности терапии в группе пациенток, принимавших, на фоне противоопухолевой химиотерапии, исследуемый препарат Доновит- BC^{\otimes} по сравнению с группой пациенток, принимавших только химиотерапию.

Подводя итоги, можно утверждать, что общий профиль токсичности для группы пациенток, получающих на фоне химиотерапии исследуемый препарат Доновит- $BC^{\text{®}}$, был менее выраженным, чем в группе, получающей только химиотерапию. Это свидетельствует о положительном воздействии препарата Доновит- $BC^{\text{®}}$ на организм пациента, в плане предотвращения токсических реакций химиотерапии или снижения степени их выраженности.

Полученные в процессе исследования данные, также позволяют сделать заключение о хорошей переносимости исследуемого препарата. В процессе исследования, в группе пациенток, принимающих исследуемый препарат, не было зафиксировано аллергических и анафилактических реакций, значительных колебаний показателей гемодинамики. Ни у одной из пациенток, принимающих исследуемый препарат, не были зарегистрированы серьезные ПЯ/ПР и ни одна из пациенток не выбыла из исследования вследствие ПЯ/ПР.

Все ПЯ/ПР, зарегистрированные в процессе исследования имели непосредственную связь с химиотерапией и соответствовали профилю токсичности, применяемых химиотерапевтических препаратов. Ни в одном случае исследователем не была установлена связь, наблюдаемых ПЯ/ПР, с исследуемым препаратом. Следует учесть также, что в группе пациенток, принимающих исследуемый препарат Доновит-ВС®, количество ПЯ/ПР было значительно меньшим, чем в группе пациенток, не принимающих Доновит-ВС® (количество ПЯ/ПР: 132 – в основной группе и 173 – в контрольной).

На основании вышеперечисленного можно считать, что переносимость исследуемого препарата Доновит- BC^{*} была хорошей у всех 100% пациентов.

16. ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1. На основании анализа данных клинического исследования была доказана превышающая эффективность лечения пациенток с раком молочной железы по главной переменной в группе пациенток, принимавших, на фоне неоадъювантной противоопухолевой химиотерапии, исследуемый препарат Доновит-ВС®, таблетки производства ООО «Астрафарм», в сравнении с группой пациенток, получающих только химиотерапию. Это проявлялось в снижении степени выраженности и частоте возникновения таких осложнений химиотерапии, как: лейкопения, нейтропения, а также в снижении степени выраженности и частоте возникновения тошноты и рвоты.
- 2. Установлено, что у пациенток, принимавших исследуемый препарат Доновит- $BC^{\text{®}}$, наблюдалось более высокое качество жизни в процессе лечения химиотерапевтическими препаратами, по данным анкеты EORTC QLQ-C30, по сравнению с пациентками, не принимавшими Доновит- $BC^{\text{®}}$.
- 3. Исследуемый препарат Доновит-ВС®, таблетки производства ООО «Астрафарм» имел хорошую переносимость у всех 100% пациенток. В процессе исследования, в группе пациенток, принимающих препарат Доновит-ВС®, не было зафиксировано аллергических и анафилактических реакций, значительных колебаний показателей гемодинамики. Ни у одной из пациенток, принимавших исследуемый препарат, не зарегистрированы серьезные ПЯ/ПР и ни одна из пациенток не выбыла из исследования по причине ПЯ/ПР. Следует отметить, что в группе пациенток, принимавших исследуемый препарат Доновит-ВС®, количество ПЯ/ПР было значительно меньшим, чем в группе пациенток, не принимавших Доновит-ВС® (количество ПЯ/ПР: 132— в основной группе и 173— в контрольной).
- 4. На основании полученных в ходе клинического исследования данных, исследуемый препарат Доновит-ВС®, таблетки производства ООО «Астрафарм», может быть рекомендован для медицинского применения у больных с раком молочной железы в качестве препарата сопровождения при проведении курса химиотерапии, с целью предотвращения и снижения степени выраженности токсических реакций и повышения качества жизни пациенток. Рекомендованная схема лечения: по 1 таблетке 2-3 раза в день в течение 3-х месяцев.

17. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Гоман А.В., Дементьева Л.А. Действие экстрактов молочая Палласа, шлемника байкальского, аконита ядовитого и золотого корня на развитие некоторых опухолей животных в эксперименте. // Актуальные проблемы современной онкологии, № 2, 1983, с. 22-24, Сибирский филиал Всесоюзного онкологического центра АМН СССР.
- 2. Волосянко М.И., сост. Традиционные методы предупреждения и лечения рака. М.: Аквариум, 1994.
- 3. Гоникман Э.И., под ред. Пути исцеления. Мир лекарственных растений. Минск: Сантана, 1994, с.66-67, 81-83.
- 4. Гарбуков Е.Ю., Слонимская Е.М., Красулина Н.А., Дорошенко А.В., Кокорина Ю.Л. Неоадъювантная терапия при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2005. Т. 2, N 14. С. 63–72.
- 5. Даников Н.И. Исцеление возможно. M.: Рипод классик, 1997, с. 274-275.
- 6. Даников Н.И. Целительные силы природы. М.: Рипод классик, 1997.
- 7. Денисов Л.Е. Маммография в выполнении заболеваний молочной железы // Вестн. Рентгенол. и радиол. 1987. N 1. C. 50–54.
- 8. Зайцев А.Н. Эхография и маммография в диагностике рака молочной железы: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.19 / А.Н. Зайцев // НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова СПб, 1995. 24 с.
- 9. Ионова ТИ, Новик АА, Сухонос ЮА. Понятие качества жизни больных онкологического профиля //Онкология 2000; 2 (1–2): 25–7.
- 10. 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.
- 11. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные приципы применения статистических методов в клинических испытаниях. К.: МОРИОН, 2002. 160 с.
- 12. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Exel. Киев, 2000. 320 с.
- 13. Максимова Е. В., Кляритская И. Л. Оценка качества жизни и частоты встречаемости побочных эффектов при проведении химиотерапии у больных раком молочной железы и раком яичников // Молодой ученый. 2012. №12. С. 551-555.

- 14. Медикаментозное лечение злокачественных новообразований // Солидные новообразования / под ред. чл.-корр. НАН Украины В.Ф. Чехуна // Справочник «VADAMECUM Доктор Онколог». К: ООО «ОИРА «Здоров'я України», 2007. 456 с.
- 15. Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. Київ, 2005
- 16. Новик А.А., Ионова Т.И., Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Учебное пособие для ВУЗов/ под ред. акад. РАМН Шевченко Ю.Л. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. С. 204-206.
- 17. Переводчикова Н.И., Портной С.М., Стенина М.Б. Лекарственная терапия рака молочной железы // М.: Практика, 2014. С. 284.
- 18. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Манихас А.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. СПб.: АБС-пресс, 2013, 234 с.
- 19. Семиглазов В.Ф. Манихас А.Г., Семиглазова Т.Ю., Бессонов А.А., Семиглазов В.В. Неоадъювантная системная терапия рака молочной железы: Руководство для врачей. СПб.: Ацзаф, 2012. 112 с.
- 20.Семиглазов В.Ф. Неоадъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы: учебное пособие / В. Ф. Семиглазов, В.В.
- 21.Собецкий В.В. Нетрадиционные методы лечения рака. Киев: Здоров'я, 1999. 56 с.
- 22. 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.
- 23. Conover, W. J., Iman, R. L. (1981). Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics. American Statistician, 35, 124-129.
- 24.Conover WJ, Iman RL: Analysis of covariance using the rank transformation. *Biometrics* 1982, 38:715-724.
- 25.Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Meta-analysis results from the collaborative trials in neoadjuvant breast cancer (CTNeoBC) // Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium Conference. 2012; San Antonio, TX. Abstract S 1–11.
- 26.Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of

- long-term outcome among 100,000 women in 123 randomized trials. *Lancet*, 2012, 379(9814): 432-444.
- 27. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. London: Committee For Proprietary Medicinal Products, 2005. (Accessed July 27, 2005 at http://www.emea.europa.eu/pdfs/ human/ewp/215899en.pdf).
- 28.Fleiss, J.L. (1981). Statistical methods for rates and proportions (2nd ed.). New York: John Wiley. ISBN 0-471-26370-2.
- 29.S. Glantz, Primer of Biostatistics (6 ed), McGraw-Hill, 2005

Приложение А

Схема рандомизации и дополнительные результаты статистической обработки данных

Таблица А.1 — Схема рандомизации на 60 пациентов в соотношении 1:1

№ испытуемого	Случайные числа	Группа	
001	0,840088	Основная	
002	0,493878	Основная	
003	0,418434	Основная	
004	0,174489	Контрольная	
005	0,75465	Контрольная	
006	0,156684	Основная	
007	0,460531	Основная	
008	0,206645	Основная	
009	0,432843	Контрольная	
010	0,048133	Контрольная	
011	0,25811	Контрольная	
012	0,648136	Основная	
013	0,855683	Основная	
014	0,787668	Основная	
015	0,265334	Основная	
016	0,198976	Контрольная	
017	0,735635	Контрольная	
018	0,800401	Основная	
019	0,519372	Контрольная	
020	0,810152	Контрольная	
021	0,032232	Контрольная	
022	0,77023	Контрольная	
023	0,281028	Контрольная	
024	0,761756	Основная	
025	0,717702	Контрольная	
026	0,342968	Контрольная	

№ испытуемого	Случайные числа	Группа
027	0,925363	Основная
028	0,991105	Основная
029	0,792597	Контрольная
030	0,079467	Основная
031	0,082321	Контрольная
032	0,670866	Контрольная
033	0,551409	Основная
034	0,658743	Контрольная
035	0,027353	Основная
036	0,037185	Основная
037	0,098204	Основная
038	0,331102	Основная
039	0,322044	Основная
040	0,467808	Контрольная
041	0,112242	Контрольная
042	0,621262	Контрольная
043	0,704737	Основная
044	0,810209	Основная
045	0,863604	Основная
046	0,281483	Основная
047	0,231156	Контрольная
048	0,959712	Основная
049	0,478816	Контрольная
050	0,494685	Контрольная
051	0,665034	Основная
052	0,687619	Контрольная
053	0,456474	Контрольная
054	0,327582	Контрольная
055	0,118737	Основная
056	0,719331	Основная
057	0,432868	Основная
058	0,433798	Контрольная

№ испытуемого	Случайные числа	Группа
059	0,943889	Контрольная
060	0,06248	Контрольная

Таблица А.2 — Результаты проверки нормальности распределения данных для показателя «Возраст» и «Масса тела» в группах

Группа	Показатель	Статис- тика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*	
Основная	Возраст,	0,962	30	0,342	Нормальный	
Контрольная	годы	0,961	30	0,321	Нормальный	
Основная	Management vir	0,955	30	0,279	Нормальный	
Контрольная	Масса тела, кг	0,933	30	0,058	Нормальный	
* Вывод сделан при уровне значимости 0,01						

Таблица А.3 — Результаты проверки нормальности распределения данных для показателей гемодинамики в группах

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значе- ние	Вывод*		
Основная	ЧСС	0,959	30	0,292	Нормальный		
Контрольная	400	0,975	30	0,686	Нормальный		
Основная	САП	0,968	30	0,474	Нормальный		
Контрольная	САД	0,942	30	0,104	Нормальный		
Основная	ПАП	0,975	30	0,675	Нормальный		
Контрольная	ДАД	0,988	30	0,981	Нормальный		
Основная	t maya	0,932	30	0,054	Нормальный		
Контрольная	t тела	0,978	30	0,784	Нормальный		
*При уровне значи	*При уровне значимости 0,01						

Таблица A.4 — Результаты проверки нормальности распределения данных для лабораторных показателей в группах

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значе- ние	Вывод*
Основная	Лейкоциты,	0,963	30	0,375	Нормальный
Контрольная	х 10 ⁹ кл/л	0,961	30	0,320	Нормальный
Основная	Эритроциты,	0,965	30	0,417	Нормальный
Контрольная	x10 ¹² /л	0,974	30	0,660	Нормальный
Основная	Гомотомичт 0/	0,972	30	0,597	Нормальный
Контрольная	Гематокрит, %	0,978	30	0,775	Нормальный
Основная	Гемоглобин,	0,976	30	0,710	Нормальный

Контрольная	г/л	0,967	30	0,460	Нормальный
Основная	Тромбоциты,	0,945	30	0,121	Нормальный
Контрольная	×10 ⁹ кл/л	0,962	30	0,346	Нормальный
Основная	Нейтрофилы,	0,938	30	0,083	Нормальный
Контрольная	х109 кл/л	0,963	30	0,368	Нормальный
Основная	Нейтрофилы,	0,974	30	0,643	Нормальный
Контрольная	%	0,974	30	0,643	Нормальный
Основная	П 1 0/	0,980	30	0,829	Нормальный
Контрольная	– Лимфоциты, % –	0,988	30	0,976	Нормальный
Основная	M 0/	0,960	30	0,315	Нормальный
Контрольная	Моноциты, %	0,963	30	0,336	Нормальный
Основная	Эозинофилы,	0,970	30	0,552	Нормальный
Контрольная	%	0,975	30	0,689	Нормальный
Основная	Fanadayers 0/	0,957	30	0,252	Нормальный
Контрольная	Базофилы, %	0,983	30	0,902	Нормальный
Основная	CO2 101/x	0,965	30	0,413	Нормальный
Контрольная	СОЭ, мм/ч	0,967	30	0,455	Нормальный
Основная	АПТ Би/и	0,971	30	0,546	Нормальный
Контрольная	АЛТ, Ед/л	0,970	30	0,527	Нормальный
Основная	АСТ, Ед/л	0,963	30	0,377	Нормальный
Контрольная	АСТ, ЕДЛ	0,965	30	0,404	Нормальный
Основная	Билирубин	0,934	30	0,063	Нормальный
Контрольная	общий, мкмоль/л	0,982	30	0,876	Нормальный
Основная	Креатинин,	0,976	30	0,704	Нормальный
Контрольная	мкмоль/л	0,975	30	0,670	Нормальный
Основная	Глюкоза,	0,953	30	0,204	Нормальный
Контрольная	ммоль/л	0,977	30	0,756	Нормальный
Основная	Удельный вес	,953	30	0,209	Нормальный
Контрольная	у дольный всс	0,983	30	0,897	Нормальный
Основная	рН	0,944	30	0,120	Нормальный
Контрольная	pm	0,971	30	0,566	Нормальный
Основная	Лейкоциты, кл.	0,963	30	0,372	Нормальный
Контрольная	в п/3	0,948	30	0,149	Нормальный
Основная	Эритроциты,	0,982	30	0,870	Нормальный
Контрольная	кл. в п/з	0,983	30	0,909	Нормальный

Таблица А.5 - Результаты проверки нормальности распределения остатков дисперсионного анализа для гемодинамических показателей и

температуры тела

Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
	Основная	группа		
САД	0,983	150	0,058	Нормальный
ДАД	0,987	150	0,148	Нормальный
ЧСС	0,981	150	0,038	Нормальный
Температура тела	0,985	150	0,096	Нормальный
	Контрольна	ая группа		
САД	0,988	150	0,170	Нормальный
ДАД	0,982	150	0,043	Нормальный
ЧСС	0,984	150	0,091	Нормальный
Температура тела	0,986	150	0,126	Нормальный
*Вывод сделан при уровне зна	ачимости 0,01			

Таблица А.6 - Результаты проверки нормальности распределения остатков

дисперсионного анализа для показателей общего анализа крови

Показатель	Статистика	Число ст.	р-значение	Вывод*
	Оспориод	своб.	•	
	Основная	1 2		
Лейкоциты	0,985	150	0,105	Нормальный
Эритроциты	0,992	150	0,582	Нормальный
Гематокрит	0,980	150	0,028	Нормальный
Гемоглобин	0,890	150	0,499	Нормальный
Тромбоциты	0,987	150	0,127	Нормальный
Нейтрофилы	0,983	150	0,034	Нормальный
Нейтрофилы ,%	0,985	150	0,100	Нормальный
Лимфоциты	0,985	150	0,101	Нормальный
Моноциты	0,995	150	0,892	Нормальный
Эозинофилы	0,991	150	0,471	Нормальный
Базофилы	0,986	150	0,119	Нормальный
СОЭ	0,988	150	0,224	Нормальный
	Контрольна	ая группа		
Лейкоциты	0,995	150	0,900	Нормальный
Эритроциты	0,993	150	0,696	Нормальный
Гематокрит	0,980	150	0,026	Нормальный
Гемоглобин	0,996	150	0,937	Нормальный
Тромбоциты	0,982	150	0,045	Нормальный
Нейтрофилы	0,996	150	0,962	Нормальный

Нейтрофилы ,%	0,995	150	0,904	Нормальный	
Лимфоциты	0,993	150	0,668	Нормальный	
Моноциты	0,978	150	0,015	Нормальный	
Эозинофилы	0,995	150	0,911	Нормальный	
Базофилы	0,995	150	0,898	Нормальный	
СОЭ	0,979	150	0,020	Нормальный	
*Вывод сделан при уровне значимости 0,01					

Таблица А.7 — Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей гематологических показателей в основной группе

Показатель	dTi	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
	dT21	0,809	30	0,000	Не нормальный
Лейкоциты	dT42	0,834	30	0,000	Не нормальный
Леикоциты	dT63	0,789	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,791	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,815	30	0,000	Не нормальный
2numayyur i	dT42	0,776	30	0,000	Не нормальный
Эритроциты	dT63	0,784	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,734	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,780	30	0,000	Не нормальный
Гоматомичт	dT42	0,745	30	0,000	Не нормальный
Гематокрит	dT63	0,784	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,774	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,811	30	0,000	Не нормальный
F	dT42	0,803	30	0,000	Не нормальный
Гемоглобин	dT63	0,698	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,674	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,590	30	0,000	Не нормальный
Тромболууту	dT42	0,781	30	0,000	Не нормальный
Тромбоциты	dT63	0,753	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,779	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,804	30	0,000	Не нормальный
Howara a day are r	dT42	0,762	30	0,000	Не нормальный
Нейтрофилы	dT63	0,805	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,834	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,784	30	0,000	Не нормальный
True de accourant y	dT42	0,742	30	0,000	Не нормальный
Лимфоциты	dT63	0,765	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,794	30	0,000	Не нормальный
Mayyayyymy	dT21	0,755	30	0,000	Не нормальный
Моноциты	dT42	0,735	30	0,000	Не нормальный

	dT63	0,678	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,749	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,762	30	0,000	Не нормальный
Эозинофилы	dT42	0,756	30	0,000	Не нормальный
Эозинофилы	dT63	0,760	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,730	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,788	30	0,000	Не нормальный
Базофилы	dT42	0,791	30	0,000	Не нормальный
разофилы	dT63	0,665	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,751	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,763	30	0,000	Не нормальный
СОЭ	dT42	0,816	30	0,000	Не нормальный
	dT63	0,724	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,736	30	0,000	Не нормальный

Таблица А.8 — Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей гематологических показателей в контрольной

группе

Tpynne						
Показатель	dTi	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*	
	dT21	0,770	30	0,000	Не нормальный	
Пожиоличти	dT42	0,780	30	0,000	Не нормальный	
Лейкоциты	dT63	0,765	30	0,000	Не нормальный	
	dT90	0,738	30	0,000	Не нормальный	
	dT21	0,752	30	0,000	Не нормальный	
Onumnous in it.	dT42	0,763	30	0,000	Не нормальный	
Эритроциты	dT63	0,740	30	0,000	Не нормальный	
	dT90	0,789	30	0,000	Не нормальный	
	dT21	0,679	30	0,000	Не нормальный	
Гомотомичт	dT42	0,674	30	0,000	Не нормальный	
Гематокрит	dT63	0,800	30	0,000	Не нормальный	
	dT90	0,803	30	0,000	Не нормальный	
	dT21	0,784	30	0,000	Не нормальный	
Гемоглобин	dT42	0,694	30	0,000	Не нормальный	
1 емоглооин	dT63	0,677	30	0,000	Не нормальный	
	dT90	0,793	30	0,000	Не нормальный	
	dT21	0,768	30	0,000	Не нормальный	
Тромболути	dT42	0,740	30	0,000	Не нормальный	
Тромбоциты	dT63	0,774	30	0,000	Не нормальный	
	dT90	0,781	30	0,000	Не нормальный	
	dT21	0,709	30	0,000	Не нормальный	
Нейтрофилы	dT42	0,931	30	0,000	Не нормальный	
пеитрофилы	dT63	0,750	30	0,000	Не нормальный	
	dT90	0,774	30	0,000	Не нормальный	

	dT63	0,795	30	0,000	Не нормальный
Пинфонити	dT90	0,811	30	0,000	Не нормальный
Лимфоциты	dT21	0,805	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,787	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,821	30	0,000	Не нормальный
M	dT42	0,730	30	0,000	Не нормальный
Моноциты	dT63	0,678	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,774	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,763	30	0,000	Не нормальный
71	dT42	0,772	30	0,000	Не нормальный
Эозинофилы	dT63	0,785	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,809	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,767	30	0,000	Не нормальный
F 1	dT42	0,765	30	0,000	Не нормальный
Базофилы	dT63	0,820	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,762	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,560	30	0,000	Не нормальный
СОЭ	dT42	0,609	30	0,000	Не нормальный
	dT63	0,761	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,801	30	0,000	Не нормальный

Таблица А.9 - Результаты проверки нормальности распределения остатков дисперсионного анализа для показателей биохимического анализа крови

Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*		
	Основная	группа				
АЛТ	0,985	150	0,099	Нормальный		
ACT	0,981	150	0,034	Нормальный		
Билирубин общий	0,981	150	0,037	Нормальный		
Креатинин	0,984	150	0,087	Нормальный		
Глюкоза	0,986	150	0,121	Нормальный		
	Контрольна	ая группа				
АЛТ	0,982	150	0,051	Нормальный		
ACT	0,984	150	0,084	Нормальный		
Билирубин общий	0,985	150	0,097	Нормальный		
Креатинин	0,988	150	0,157	Нормальный		
Глюкоза	0,986	150	0,130	Нормальный		
*Вывод сделан при уровне значимости 0,01						

Таблица А.10 — Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей показателей биохимического анализа крови в

основной группе

Показатель	dTi	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
	dT21	0,765	30	0,000	Не нормальный
АЛТ	dT42	0,664	30	0,000	Не нормальный
AJII	dT63	0,593	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,811	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,783	30	0,000	Не нормальный
ACT	dT42	0,791	30	0,000	Не нормальный
ACI	dT63	0,664	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,693	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,784	30	0,000	Не нормальный
Билирубин общий	dT42	0,762	30	0,000	Не нормальный
Билируоин оощии	dT63	0,506	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,777	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,801	30	0,000	Не нормальный
Креатинин	dT42	0,786	30	0,000	Не нормальный
крсатинин	dT63	0,790	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,742	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,791	30	0,000	Не нормальный
Глюкоза	dT42	0,754	30	0,000	Не нормальный
1 люкоза	dT63	0,659	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,678	30	0,000	Не нормальный

Таблица A.11 — Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей показателей биохимического анализа крови в контрольной группе

Число ст. Показатель dTi Вывод* Статистика р-значение своб. dT21 30 0,000 Не нормальный 0,798 dT42 30 0,000 Не нормальный 0,719 АЛТ dT63 30 0.000 Не нормальный 0,785 30 0,000 Не нормальный dT90 0,734 30 dT21 0,805 0.000 Не нормальный dT42 30 0,000 Не нормальный 0,736 **ACT** dT63 30 0,000 Не нормальный 0.683 dT90 30 0,000 Не нормальный 0,681 Билирубин общий dT21 30 0.000 Не нормальный 0,781

	dT42	0,673	30	0,000	Не нормальный
	dT63	0,694	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,780	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,776	30	0,000	Не нормальный
V-ростууууу	dT42	0,750	30	0,000	Не нормальный
Креатинин	dT63	0,748	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,760	30	0,000	Не нормальный
	dT21	0,771	30	0,000	Не нормальный
Глюкоза	dT42	0,725	30	0,000	Не нормальный
	dT63	0,746	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,784	30	0,000	Не нормальный

Таблица А.12 - Результаты проверки нормальности распределения остатков дисперсионного анализа для показателей общего анализа мочи

остатков дисперсионного анализа для показателен общего анализа мочи						
Показатель	Статистика	Число ст. своб. р-значение		Вывод*		
	Основная	группа				
Удельный вес	0,990	150	0,343	Нормальный		
pН	0,985	150	0,129	Нормальный		
Лейкоциты, кл. в п/з	0,991	150	0,418	Нормальный		
Эритроциты, кл. в п/з	0,991	150	0,416	Нормальный		
Эпителиальные клетки, кл. в п/з	0,986	150	0,151	Нормальный		
	Контрольна	ая группа				
Удельный вес	0,985	150	0,133	Нормальный		
pH	0,989	150	0,278	Нормальный		
Лейкоциты, кл. в п/з	0,987	150	0,221	Нормальный		
Эритроциты, кл. в п/з	0,989	150	0,307	Нормальный		
Эпителиальные клетки, кл. в п/з	0,985	150	0,116	Нормальный		
*Вывод сделан при уровне зна	ачимости 0,01					

Таблица А.13 - Результаты проверки нормальности распределения данных индекса оценки качества жизни по шкале EORTC QLQ-C30

Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*			
Основная группа							
EORTC QLQ-C30 (Д0)	0,967	30	0,462	Нормальный			
EORTC QLQ-C30 (Д42)	0,979	30	0,791	Нормальный			
EORTC QLQ-C30 (Д90)	0,965	30	0,411	Нормальный			
Контрольная группа							
EORTC QLQ-C30 (Д0)	0,908	30	0,013	Нормальный			

EORTC QLQ-C30 (Д42)	0,975	30	0,696	Нормальный	
EORTC QLQ-C30 (Д90)	0,964	30	0,389	Нормальный	
*Вывод сделан при уровне значимости 0,01					

Таблица А.14 - Результаты проверки нормальности распределения данных индекса оценки общего состояния здоровья EORTC QLQ-C30

mideren oderra oodero cocromina shopobba horri e que eso							
Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*			
	Основная	группа					
EORTC QLQ-C30 (Д0)	0,930	30	0,049	Нормальный			
EORTC QLQ-C30 (Д42)	0,974	30	0,675	Нормальный			
EORTC QLQ-C30 (Д90)	0,967	30	0,471	Нормальный			
	Контрольна	ая группа					
EORTC QLQ-C30 (Д0)	0,931	30	0,053	Нормальный			
EORTC QLQ-C30 (Д42)	0,953	30	0,350	Нормальный			
EORTC QLQ-C30 (Д90)	0,956	30	0,241	Нормальный			
*Вывод сделан при уровне значимости 0,01							

Приложение В

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

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

Пожалуйста, укажите:	
Ваши инициалы (первые буквы Ф.И.О.)	
Дату рождения (день, месяц, год):	
Сегодняшнюю дату (день, месяц, год):	

		Нет Скорее		Скорее	Да
			нет,	да, чем	
			чем да	нет	
1.	Испытываете ли Вы какие-нибудь	1	2	3	4
	затруднения при выполнении работы,				
	требующей значительных физических				
	усилий, например, когда несете тяжелую				
	хозяйственную сумку или чемодан?				
2.	Испытываете ли Вы какие-нибудь	1	2	3	4
	затруднения, совершая большую				
	прогулку?				
3.	Испытываете ли Вы какие-нибудь	1	2	3	4
	затруднения, совершая небольшую				
	прогулку на улице?				
4.	Должны ли Вы проводить в постели или в	1	2	3	4
	кресле большую часть дня?				
5.	Требуется ли Вам помощь при приеме	1	2	3	4
	пищи, одевании, умывании или				
	пользовании туалетом?				

В течение последней недели:

		Нет	Скорее нет,	Скорее да, чем	Да
			чем да	нет	
6.	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4
7.	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени?	1	2	3	4

8.	Была ли у Вас одышка?	1	2	3	4
9.	Была ли у Вас боль?	1	2	3	4
10.	Нуждались ли Вы в отдыхе?	1	2	3	4
11.	Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4
12.	Было ли у Вас чувство слабости?	1	2	3	4
13.	Было ли у Вас снижение аппетита?	1	2	3	4
14.	Чувствовали ли Вы тошноту?	1	2	3	4
15.	Была ли у Вас рвота?	1	2	3	4
16.	Был ли у Вас запор?	1	2	3	4
17.	Был ли у Вас понос?	1	2	3	4
18.	Чувствовали ли Вы усталость?	1	2	3	4
19.	Мешала ли Вам боль заниматься Вашими повседневными делами?	1	2	3	4
20.	Было ли Вам трудно на чем-то	1	2	3	4
20.	сосредоточиться, например, читать газету	1	<u> </u>	3	4
	или смотреть телевизор?				
21.	Испытывали ли Вы чувство	1	2	3	4
21.	напряженности?	1	2		'
22.	Испытывали ли Вы чувство беспокойства?	1	2	3	4
23.	Испытывали ли Вы чувство раздражения?	1	2	3	4
24.	Испытывали ли Вы чувство	1	2	3	4
	подавленности?				
25.	Было ли Вам трудно что-то вспомнить?	1	2	3	4
26.	Мешало ли Ваше физическое состояние	1	2	3	4
	или проводимое лечение Вашей семейной				
	жизни?				
27.	Мешало ли Вам Ваше физическое	1	2	3	4
	состояние или проводимое лечение				
	появляться на людях (ходить в гости, в				
	кино и т.д.)?				
28.	Вызывало ли у Вас Ваше физическое	1	2	3	4
	состояние или проводимое лечение				
	денежные затруднения?				

При ответе на последующие вопросы, пожалуйста, обведите кружком номер ответа в интервале от 1 до 7, который наиболее точно отражает Вашу ситуацию.

29. Как бы Е	Вы оценилі	и в целом В	аше здоровь	е за после	днюю нед	(елю?
1	2	3	4	5	6	7
Очень плох	oe					Отличное
30. Как бы Е	Вы оценил	и в целом В	аше качество	зе ингиж с	последні	юю неделю?
1	2	3	4	5	6	7
Очень плох	oe					Отличное