

«ОДОБРЯЮ»

Председатель Фармакологического
комитета ТУ «НБФН» при МЗ РУз,
к.м.н. С.Р. Абдуллаев



2023 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ООО «NAMANGAN PHARM PLANT»

UCHUN №1



Тожриров С.Р.

2023 г.

**ПРОТОКОЛ
КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

№

ЭРИН 36/35 DC/30 93 2023/1876

**ОТКРЫТОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И
ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА «ЭРИКСИН» (свободные аминокислоты,
низкомолекулярные пептиды, микроэлементы) раствор для инъекций 1%-1 мл,
производства
ООО «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН**

по ограниченной сравнительной программе

Заказчик КИ:

ООО «NAMANGAN PHARM PLANT», Узбекистан

Клиническая база:

Многопрофильная клиника ташкентской
медицинской академии, отделение реабилитации
внутренних болезней

Монитор клинического исследования:

Заявление о конфиденциальности

Данный документ содержит конфиденциальную информацию. Эта информация предназначена для лиц, отвечающих за проведение и организацию исследования, и может быть предоставлена им при условии согласия этих лиц на дальнейшее нераспространение этой информации. Неопубликованная информация, содержащаяся в этом документе, не может быть раскрыта без предварительного письменного разрешения

ООО «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН.

Данный документ подготовлен в соответствии с Государственным стандартом Республики Узбекистан
«Надлежащая клиническая практика (GCP)» (O'z DSt 2765:2018 от 27.11.2018).

Ташкент - 2023

Общая информация о клиническом исследовании и подписи ответственных лиц

Название клинического исследования	«Открытое контролируемое рандомизированное клиническое исследование по изучению клинической эффективности и переносимости препарата «ЭРИКСИН» (свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, микроэлементы) раствор для инъекций 1%-1 мл, производства ООО «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН »	
Протокол	№ _____	от _____ 2022 г
Спонсор исследования	«NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН Республика Узбекистан, город Наманган, Северная Промышленная зона, ул. Саноатчи, дом №17.	
Имя и должность лица, уполномоченного от имени Спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу	_____ _____	_____ <i>подпись</i> _____ <i>Дата</i>
Юридическая организация, привлеченная разработчиком для проведения клинического исследования	«NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН	
Перечень медицинских организаций, в которых предполагается проведение клинического исследования	Список исследовательских центров, участвующих в этом клиническом исследовании (название, адрес и ФИО ГИ), представлен в отдельном списке исследовательских центров и главных исследователей.	

Страница одобрения протокола исследовательским центром

Название протокола

ОТКРЫТОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА «ЭРИКСИН» (свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, микроэлементы) раствор для инъекций 1%-1 мл, производства ООО «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН

Клиническая база:	Многопрофильная клиника ташкентской медицинской академии, отделение реабилитации внутренних болезней	Подписи
Руководитель учреждения	Ректор, д.м.н., Шадманов А.К.	
Руководитель клинического исследования:	Зав.кафедрой пропедевтики внутренних заболеваний ТМА, д.м.н. Мирахмедова. Х.Т.	
врач-исследователь:	Мухсимова Н.Р.	

Страница одобрения протокола спонсором исследования

Название протокола

ОТКРЫТОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА «ЭРИКСИН» (свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, микроэлементы) раствор для инъекций 1%-1 мл, производства ООО «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН

Идентификационный номер:

Версия протокола: 1.0 от 2 августа 2023

Представитель спонсора:

(Ф.И.О. сотрудника)

Ответственное лицо клинического исследования

(должность)

Наименование организации:	«NAMANGAN PHARM PLANT», Узбекистан
Адрес:	Республика Узбекистан, город Наманган, Северная Промышленная зона, ул. Саноатчи, дом №17.
Телефон:	
Электронная почта:	

« ____ » _____ 2023 г.

Подпись

Дата

Уведомление о Конфиденциальности

Этот документ предназначен для использования стороной, которой он был адресован, и содержит не подлежащую разглашению, конфиденциальную информацию и/или коммерческую тайну, защищаемую от раскрытия в соответствии с действующим законом. Принимая такую документацию, сторона признает, что такой материал является конфиденциальным, и соглашается не раскрывать ее любому третьему лицу без предварительного письменного согласия ООО «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН, и не использовать ее в любой другой цели, кроме предназначенной.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Список сокращений
2. Общая информация (синопсис)
3. Введение.
4. Цель исследования.
5. Обоснование для проведения исследования.
6. Вид (дизайн) исследования.
7. Отбор больных.
8. Схема назначения препаратов.
9. Общий график исследования.
10. Учет получения, расхода, хранения исследуемых препаратов и процедуры проверки соблюдения исследуемыми пациентами предписаний врача.
11. Обследование.
12. Критерии оценки эффективности изучаемого препарата.
13. Критерии оценки переносимости изучаемого препарата.
14. Побочные явления.
15. Статистика.
16. Прекращение исследования.
17. Оценка полученных результатов.
18. Мониторинг и инспекция.
19. Информация по препарату.
20. Финансирование и страхование
21. Оформление отчета.
22. Публикации.
23. Хранение документации
24. Подписи.

Список сокращений

C_{max}	Максимальная концентрация
LD₅₀	Полулетальная доза
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities, Медицинский словарь для регуляторной деятельности
R	Reference, препарат сравнения
T	Test, исследуемый препарат
T_{max}	Время достижения максимальной концентрации
абс.ед	Абсолютные единицы
АД	Артериальное давление
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АОС	Антиоксидантная система
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ВАШ	Визуально-аналоговая шкала
в/в	Внутривенно
в/м	Внутримышечно
ВГН	Верхняя граница нормы
ВМА	Всемирная медицинская ассоциация
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГГТП	Гамма-глутамилтранспептидаза
ГКС	Глюкокортикостероиды
ГУ «ЦБФП» МЗ РУз	Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДИ	Доверительный интервал
ИМТ	Индекс массы тела
ИП	Исследуемый препарат
ИРФ	Индивидуальная регистрационная форма
мг	Миллиграмм
МКБ	Международная классификация болезней
мл	Миллилитр
мм рт.ст.	Миллиметры ртутного столба

МНН	Международное непатентованное название
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НЯ	Нежелательное явление
отн.ед	Относительные единицы
ПОЛ	Перекисное окисление липидов
ПС	Препарат сравнения
САД	Систолическое артериальное давление
СНЯ	Серьезное нежелательное явление
СОП	Стандартная операционная процедура
СП ООО	Совместное предприятие Организация ограниченной ответственностью
ЦНС	Центральная нервная система
ЦОГ	Циклооксигеназа
ЧДД	Частота дыхательных движений
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	Электрокардиограмма, электрокардиографическое исследование

Общая информация (Синописис)

Название исследования	Открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование по изучению клинической эффективности и переносимости препарата «ЭРИКСИН» (свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, микроэлементы) раствор для инъекций 1%-1 мл, производства «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН
Заказчик исследования:	ООО «NAMANGAN PHARM PLANT», Узбекистан
Адрес, телефон ООО «NAMANGAN PHARM PLANT», Узбекистан	Республика Узбекистан, город Наманган, Северная Промышленная зона, ул. Саноатчи, дом №17.
Фаза исследования:	II/III
Клиническая база:	Ташкентская Медицинская Академия
Руководитель учреждения	Ректор, д.м.н., Шадманов А.К.
Руководитель клинического исследования	Зав.кафедрой пропедевтики внутренних заболеваний ТМА, д.м.н., Мирахмедова Х.Т.
Врач-исследователь	Мухсимова Н.Р.
Исследуемый препарат:	Препарат «Эриксин» (свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, микроэлементы) раствор для инъекций 1%-1 мл, производства «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН
Препарат сравнения:	Препарат сравнения нет, поэтому больные группы сравнения будут получать традиционную терапию.
Вид исследования:	ограниченное сравнительное
Дизайн исследования:	Контролируемое открытое рандомизированное клиническое исследование
Цель исследования:	Изучение клинической противовоспалительной эффективности и переносимости препарата ЭРИКСИН раствор для инъекций 1%-1 мл, производства «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН, в сравнении с традиционной терапией, для выявления возможности рекомендации препарата для клинического применения в Республике Узбекистан.
Задачи исследования:	1. Оценить эффективность препаратов ЭРИКСИН раствор для инъекций 1%-1 мл, производства «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН, в сравнении с традиционной терапией, у пациентов с ревматоидным артритом. 2. Провести сравнительную оценку частоты и выраженности нежелательных явлений препаратов. 3. Мониторинг НЯ

Методология исследования:	Исследование осуществляется при стационарном наблюдении пациентов. Исследование будет включать следующие периоды: – Скрининг – предварительное обследование пациентов, – Рандомизация и начало терапии – рандомизация, начало исследуемой терапии. Продолжительность периода не должна составлять более 24 часов. – Период терапии (общей продолжительностью 5 дней), применение ИП/ПС, оценка состояния пациента, регистрация НЯ. После проведения скрининга пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения, случайным образом распределяются в две группы (соотношение пациентов в группах 1:1). Оценка состояния пациентов будет проводиться в ходе следующих визитов.
	Скрининг: Визит 0 – скрининг пациентов (День -1 / День 1 от начала терапии) – скрининг, предварительное обследование пациентов. <u>Процедуры Визитов 0 и 1 должны осуществляться в течение не более 24 часов:</u> – Подписание формы информированного согласия; – Сбор демографических и антропометрических данных, анамнеза; – Физикальный осмотр; – Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); – Клинический анализ крови¹; – Биохимический анализ крови¹; – Анализ крови на сифилис, гепатиты В и С¹; – Тест на беременность для женщин с сохранённым репродуктивным потенциалом; – ЭКГ¹; – Заполнение специализированных шкал и индексов (DAS-28); – Оценка предшествующей и сопутствующей терапии;

¹ Если для пациента имеются данные по результатам лабораторных и инструментальных обследований, проведенных не позднее, чем за 24 часа до включения пациента в исследование, они могут быть использованы для оценки состояния пациента и его соответствия критериям включения/невключения.

	– Оценка критериев включения/невключения;
	Рандомизация и начало терапии Визит 1 (День 1) – рандомизация и начало терапии – Рандомизация; – Анализ крови для изучения фармакодинамических эффектов²; – Заполнение специализированных шкал и расчет индексов (DAS-28) – Назначение и начало применения исследуемой терапии; – Регистрация НЯ.
	Период терапии: Включает в себя стандартную терапию, назначенную пациенту в зависимости от клинической картины заболевания и симптоматики. Исследуемая терапия назначается пациенту в соответствии с результатами процедуры рандомизации.
	Визит 2 (день 5 от начала терапии): Физикальный осмотр, неврологический осмотр, оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела), оценка сопутствующей терапии, регистрация НЯ и оценка критериев исключения, клинический и биохимический анализы крови, анализ крови для изучения фармакодинамических эффектов ² , заполнение специализированных шкал и расчет индексов.
Изучаемые параметры:	- динамика клинических проявлений - динамика лабораторных показателей.
Критерии включения:	• больные обоего пола в возрасте старше 18 лет, - Ревматоидный артрит, - давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании,
Критерии не включения:	• Беременность; • Лактация; • Дети до 18 лет; • Наличие повышенной чувствительности к компонентам препарата; • Участие пациента в других клинических исследованиях в течение последних 30 дней; • Отсутствие информированного письменного согласия

	больного на участие в клиническом исследовании. • активная пептическая язва/кровотечение или наличие в анамнезе рецидивирующей пептической язвы/кровотечения (два или более случая подтвержденной язвы или кровотечения); • реакции гиперчувствительности (симптомами астмы, ринита, ангионевротического отека или крапивницы) к другим НПВП, включая аспирин, • Выраженные нарушения функции печени; • Выраженные нарушения функции почек; • Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
Критерии исключения:	1. Исследователем принято решение, что в интересах пациента его необходимо исключить. 2. Пациент отказывается следовать требованиям протокола и/или выполнять процедуры исследования. 3. Пациент был включен с нарушением критериев отбора в исследование. 4. Появление/выявление у пациента какого-либо из критериев невключения. 5. Использование запрещенных препаратов/процедур: препаратов, перечисленных в критериях невключения во время периода скрининга и/или периода терапии. 6. Данные о наличии у пациента ВИЧ инфекции, гепатита В, гепатита С, сифилиса (по результатам анализов, имеющихся у пациентов на руках (проведенных не позднее 3 месяцев до момента скрининга) либо анализов, проведенных на визите скрининга у пациентов, которые не имеют таких результатов). 7. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании. 8. Появление причин/возникновение в ходе исследования ситуаций, угрожающих безопасности пациента (например, реакции гиперчувствительности, серьезные жизнеугрожающие нежелательные явления, связанные с препаратами исследования). 9. Беременность пациентки. 10. Возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих проведению исследования согласно протоколу. 11. Необходимость повышения дозы или смены антигистаминного препарата. 12. Невозможность или отказ пациента следовать требованиям протокола. 13. Необходимость назначения пациенту препаратов, недопустимых к применению в рамках данного исследования. 14. Желание пациента досрочно завершить исследование по

	любой причине.
Методы обследования:	объективный осмотр, регистрация субъективных жалоб пациента, биохимическое исследование крови
График исследования:	• После исходного обследования пациентам, соответствующим критериям включения для получения у них письменного информированного согласия на участие в исследовании предоставляются сведения об исследуемом препарате, сведения о дозах, схемах, путях введения и периоде лечения. • В случае получения от пациента письменного согласия на участие в исследовании ему назначается исследуемый препарат. • Точка отсчета начала участия пациента в исследовании: день первого приема исследуемого препарата или препарата сравнения. • Проводимое лечение должно быть подробно описано у всех больных, включенных в исследование. • Любая терапия, связанная с сопутствующими заболеваниями должна быть зарегистрирована в истории болезни и индивидуальной регистрационной форме.
Количество пациентов:	Не менее 60 (по 30 больных в каждой группе)
Продолжительность исследования:	Продолжительность исследования для каждого пациента – 30 дней.

1. ВВЕДЕНИЕ

СВЕДЕНИЯ ОБ ИССЛЕДУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ ЭРИКСИН

Препарат представляет собой комплекс биологически активных веществ, получаемых из биомассы змей рода *Eguch*.

Торговое название препарата: Эриксин

Лекарственная форма: раствор для инъекций 1%-1 мл.

Состав:

активное вещество: Эриксин (свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, а также микроэлементы).

вспомогательные вещества: воды для инъекций.

Описание: Прозрачная жидкость желтого с коричневатым оттенком или светло-коричневого цвета со специфическим запахом.

Фармакотерапевтическая группа: Иммуномодулирующее и биостимулирующее средство.

Код АТХ:

Фармакологические свойства

Препарат является иммуномодулирующим и биостимулирующим средством. При иммунодефицитных состояниях и аутоиммунных процессах нормализует количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета: Т-лимфоциты и их субпопуляции, усиливает фагоцитоз; опосредованно влияет на В-клетки, ингибируя синтез антител; стимулирует иммунный ответ против инфекционных агентов (вирусы, бактерии), усиливая процесс их элиминации.

Клиническая эффективность рептилина проявляется в улучшении общего состояния больных, повышении жизненного тонуса, снижении выраженности воспалительных изменений, лабораторных и биохимических показателей, характеризующих активность патологического процесса, сокращении сроков выздоровления.

Показания к применению.

Применяется на фоне базисной терапии у взрослых при заболеваниях, сопровождающихся иммунодефицитом, а также имеющих в основе аутоиммунный характер, в том числе при хронических вирусных гепатитах, бруцеллезе, хронических обструктивных заболеваниях легких, туберкулезе легких, ревматоидном артрите, хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин, инфицированных цитомегаловирусной и другими TORCH-инфекциями.

Способ применения и дозы

Препарат назначают внутривенно, медленно, с 1-2 мл аутокрови по следующей схеме: 1-й день - 0,5 мл 2 раза в день, 2-й день - 0,7 мл 2 раза в день, с 3-го по 10-й дни - 1,0 мл 2 раза в день, с 11-го по 12-й дни - 1,5 мл 2 раза в день, с 13-го дня до окончания лечения - 2,0 мл 2 раза в день. Интервал между инъекциями 10-12 часов. Курс лечения не менее 30 дней.

Побочные действия.

Характерной особенностью терапии является ощущение больными специфического запаха во рту в первые минуты после внутривенного введения препарата.

В начале лечения (первые 2 недели) после введения препарата в редких случаях возможны: чувство жара, стеснение в груди, покраснение лица, кистей, головная боль, тахикардия.

Указанные симптомы проходят самостоятельно в течение нескольких минут и не требуют дополнительного терапевтического вмешательства. Может наблюдаться усиление болевого и/или экссудативного компонента воспаления в очаге поражения, а также аллергических проявлений, связанных с патогенетическим действием препарата и не требующие терапевтического вмешательства. При лечении препаратом выраженных иммунодефицитных состояний возможна температурная реакция. В этих случаях можно использовать жаропонижающие средства. При попадании препарата под кожу развивается местная воспалительная реакция с гиперемией, отеком и болью, исчезающая бесследно самостоятельно или под действием симптоматической терапии через 24-36 часов.

Противопоказания.

Отсутствие иммунодефицита, тяжелые острые нарушения печени, острая и хроническая почечная недостаточность, возраст менее 18 лет, индивидуальная непереносимость препарата.

Особые указания.

Следует строго соблюдать схему лечения с принципом постепенного увеличения начальной дозы препарата. При слишком раннем увеличении дозы возможно возникновение температурной реакции с ознобом, болью в мышцах и пояснице.

Первую этапную оценку эффективности действия препарата рекомендуется проводить не ранее, чем через 3 недели после начала лечения.

Форма выпуска.

1% водный раствор в ампулах, по 1 мл (5 мг); в упаковке по 10 ампул.

Условия хранения.

Хранить в защищенном от света месте при температуре от +15°C до +25°C.

Срок годности.

3 года.

Не применять после истечения указанного на упаковке срока годности. Хранить в недоступном для детей месте.

Отпуск из аптек.

По рецепту.

Производитель

ООО «Namangan Pharm Plant»,

Республика Узбекистан, город Наманган, Северная Промышленная зона, ул. Саноатчи, дом №17.

СВЕДЕНИЯ О ПРЕПАРАТЕ СРАВНЕНИЯ

Лекарственного препарата с таким же составом, такими же фармакологическими свойствами нет, т.е. не зарегистрирован в Республике Узбекистан. С этой связи, группа сравнения будет получать традиционную терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Отчет

о результатах клинического испытания нового иммуномодулирующего препарата Эриксин у больных с ревматоидным артритом.

Клинические испытания препарата эриксин проведены в ревматологическом отделении на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней I ТашГосМИ на основании Постановления Фармакологического комитета МЗ Республики Узбекистан (протокол № 3 от 27 июня 1997 г.).

Контролируемое исследование проведено на 30 больных с достоверным диагнозом ревматоидного артрита согласно критериям АРА (1987). Все больные поступали в отделение в стадии обострения патологического процесса с выраженным болевым синдромом. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом приведена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом"

Пол		Средний возраст	Продолжительность заболевания	Характер течения		Степень активности			Стадия заболевания (R)				Функциональная недостаточность суставов		
М	Ж			Медленно прогрессирующее	Быстро-прогрессирующее	I	II	III	I	II	III	IV	I	II	III
7	23	54,3±4,1	8,8±1,7	19	11	11	17	2	1	9	16	4	0	23	7

Как видно из данных таблицы бросается в глаза половой диморфизм, т.е. отношение мужчин к женщинам составляет 1:3,3, что соответствует литературным данным (Насонова В.А., Сигйдин¹ Я.А., Астапенко, М.Л. и др., 1983). Возраст больных колебался от 16 до 61, средний возраст равнялся 54,3±4,1 года. Продолжительность заболевания также была разной, начиная от одного года до 14 лет, в среднем составляя 8,8±1,7 лет. По характеру течения заболевания преобладало медленно-прогрессирующее, на втором месте по числу больных - быстро прогрессирующее течение. Из 30 больных серопозитивных по ревматоидному фактору было 24. Все больные были преимущественно суставной формы, за исключением двух - суставно-висцеральной формы с тяжелым течением. Тяжесть заболевания зависела от характера течения, от серопозитивности и от активности патологического процесса. Активность определялась по совокупности клинико-лабораторных и иммунологических показателей. Активность I-II степени была у 28 больных. Стадия, определяемая в основном, по данным рентгенограмм, т.е. объективно тяжелая стадия III - была у 16 больных и у 4 установлена IV стадия, т.е. наиболее тяжелая с анкилозами и тугоподвижностью почти во всех суставах. Степень функциональной недостаточности, определяемая на основании комплексных показателей, у большинства больных была II-III.

Всем больным с первого дня поступления в стационар, а затем в динамике проводили комплексное клиническое, лабораторное, включающее и биохимическое, иммунологическое, рентгенологическое исследование. В первый день больной тщательно изучался с целью определения распространенности и тяжести суставного синдрома, продолжительности утренней скованности, объема проксимальных межфаланговых суставов и т.д., приведенных в таблице 2.

Тщательно изучив больного, определив все необходимые параметры устанавливали первоначальную дозу препарата и метод введения. При этом немаловажное значение имело состояние показателей иммунной системы. При выборе тестов со стороны иммунологических показателей мы старались охватить наиболее полно данные, характеризующие клеточное, гуморальное звенья, а также степень сенсибилизации к СРВ (таблица 4). При этом необходимо отметить, что у всех больных установлен выраженный иммунодефицит по всем показателям (тотальный). Учитывая вышесказанное, мы с самого начала отдали предпочтение, внутривенному введению, что конечно, как нам кажется, обеспечивает быстрый эффект, а внутримышечный метод мы решили использовать в амбулаторных условиях для поддерживающей терапии.

В условиях стационара испытали внутривенное и внутримышечное методы введения. Надо сказать, что оба метода безопасны при соблюдении соответствующих правил асептики и антисептики.

Препарат в первый раз вводили по 0,5 мл (1/2 ампулы) внутривенно медленно для определения чувствительности и других проявлений. При отсутствии побочных явлений на следующий день вводили 1 мл (10 мг) и так с каждым больным. В дальнейшем, в зависимости от тяжести состояния и активности процесса в течение 3-4 дней продолжали по 10 мг, а затем переходили (чаще со второй недели) к введению по 20 мг (2 мл). Тактика была такова, что с начала новой недели больной получал на 1 мл больше. Наибольшая доза введения была у 2 больных с висцеральными проявлениями - это 3 мл внутривенно и 3 мл внутримышечно вечером. Продолжительность лечения в условиях клиники составляла 3-4 недели и продолжалось в амбулаторных условиях до 6-7 недель. При каждой повторной явке больные тщательно осматривались, производились измерения суставов, осматривались места инъекций и брали кровь на лабораторные и иммунологические анализы.

Полученные результаты и их обсуждение.

Переносимость эриксина во всех случаях, можно сказать, была хорошей. У нескольких больных отмечалось мимолетное ощущение запаха препарата в начале лечения (секунда), у одной больной покраснение кожи лица. Причем следует отметить, что при повышении дозы при дальнейшем приеме никаких побочных явлений не отмечено. Больные, получавшие эриксин внутримышечно, отмечали значительную болезненность, преходящую без вмешательства через 5-10 минут.

Действие эриксина при внутримышечном введении уже сказывалось к концу первой недели. Больные отмечали общее улучшение самочувствия, подъем силы и настроения, постепенное нарастание общего количества активных движений. Далее с увеличением дозы препарата положительная динамика со стороны клинических проявлений нарастала - это отражено в таблице 2.

Таблица 2

Динамика показателей суставного синдрома у больных ревматоидным артритом в процессе лечения эриксином

Показатель	При поступлении	к концу 1 недели	к концу 2 недели	к концу 3 недели	4 недели и более
Продолжительность утренней скованности, мин.	234±28	200±23	181±16	107±7	41,3±9*
Суставной индекс Ричи, балл	38,8±2,6	25±2,3	20±2,1	17,1±1,58	10,4±1,5*
Число воспаленных суставов	18,6±2,43	14,5±2,0	9,1±0,5	7,0±0,3	5,1±0,4*
Окружность проксимальных межфаланговых суставов справа+слева в см.	64,3±4,1	58,3±2,5	43,5±3,1	38,4±2,0	34,3±3,1*
Сила сжатия кистей (левая+правая) мм.рт.ст.	80,3±16,0	110±7,8	118±5,0	125±11	132±9,6**
Функциональный тест Ли, балл	31±3	25±2,3	18±1,8	13,5±1,7	9,8±1,3*

Примечание. * - $P_{i-5} < 0,001$, ** - $P_{i-5} < 0,05$.

Как отмечали больные утром после просыпания они могли произвести больший объем движений и начали меньше залеживаться в постели в ожидании уменьшения общей скованности. Продолжительность утренней скованности с каждой неделей значительно и достоверно уменьшалась. Объективно уменьшалось число воспаленных суставов, что также подтверждалось уменьшением окружности проксимальных межфаланговых суставов и индекса Ричи. В подтверждение уменьшения воспаления в суставах нарастала сила сжатия кистей и функциональный тест Ли. Из описанного следует о резко выраженной положительной динамике со стороны показателей суставного синдрома, продолжавшейся и далее после выписки больных из стационара, т.к. они получали эриксин согласно предписания. При последующих осмотрах больные отмечали «улучшение качества жизни», улучшение аппетита, сна, подъем общего тонуса.

В таблице 3 приведены результаты лабораторных исследований больных ревматоидным артритом в динамике лечения эриксином.

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей у больных ревматоидным артритом в процессе лечения эриксином

Показатель	При поступлении	1 неделя	2 неделя	3 неделя	4 неделя
Гемоглобин, г/л	84,7±3,8	87,5±5,0	95±6,4	104±5,7	120±4,8*
Лейкоциты, тыс.	4,7±0,82	6,8±0,57	7,0±0,52	7,8±0,42	7,5±0,85**
СОЭ, мм/час	31,3±4,5	29,5±0,3	25,0±1,0	16,5±1,3	12,3±0,9*
Фибриноген, г/л	6,48±0,34	5,0±0,6	4,3±0,24	3,8±0,7	3,3±0,24*
Серомукоид	0,45±0,4	0,38±0,5	0,30±0,4	0,29±0,12	0,27±0,1
С-реактивный белок	2,42±0,16	2,35±0,3	2,05±0,3	1,75±0,04	1,3±0,04*

Примечание. * - $P_{1-5} < 0,001$, ** - $P_{1-5} < 0,05$.

Как видно из данных этой таблицы отмечается постепенное повышение уровня гемоглобина, доходящее до нормы к 4 неделе. Необходимо отметить, что лейкопения, возникая под влиянием длительного получения различных НПВП и цитостатиков исчезла и количество лейкоцитов достигло пределов нормальных колебаний. Далее отмечается замедление СОЭ, что совпадает с уменьшением воспаления в суставах. Количество фибриногена, также указывающее на остроту воспаления и готовность к тромбообразованию у наших больных, возвращается к нормальным колебаниям. Уменьшение серомукоида и уровня СРВ также указывают на стихание воспалительного процесса в суставах.

Таким образом, со стороны клинико-лабораторных показателей явные объективные сдвиги у наших больных бесспорны.

Что же касается результатов иммунологических исследований, то в течение двух и четырех недель лечения отмечаются положительные сдвиги со стороны всех показателей иммунного статуса (табл. 4, 5). Это указывает на насколько далеко зашедший иммунодефицит. Чтобы «зашевелить» эти показатели требуется гораздо большее время.

Как показывает наш опыт по апробации иммуномодулирующих препаратов, иммунологические сдвиги появляются значительно позже и после длительного применения препарата в достаточной дозировке. Ведь нами взят ревматоидный артрит - самый тяжелый и яркий представитель аутоиммунной патологии. Такие больные находятся на базисной терапии годами. А какой результат? Вместо положительных сдвигов клиницисты видят постоянное прогрессирование процесса, доводящее до инвалидности и ранней смертности. Почему так происходит? Потому что само заболевание возникает на фоне выраженного дефицита работы иммунной системы, плюс к этому начинаются назначения противовоспалительных, стероидных гормонов в достаточной дозировке, цитостатиков - все они усугубляют имеющийся иммунодефицит - в результате стимула к улучшению нет. Поэтому иммуномодулирующие препараты, в том числе и эриксин, должны быть включены в состав базисных, т.е. длительно, но патогенетически верно действующих препаратов! Поэтому мы можем отметить действие эриксина как иммуномодулирующее, но для окончательного суждения на какие именно иммунокомпетентные клетки лучше действует препарат, необходим иммуномониторинг, т.е. наблюдение действия эриксина на иммунную систему больных ревматоидным артритом в качестве базисного препарата. А базисные

препараты применяются все время, пока больные ревматоидным артритом лечатся цитостатиками, т.е. до стойкой ремиссии.

Считаем необходимым отметить, что новый препарат эриксин многообещающий, хорошо воспринимается, действие налицо. Кроме того, у нас имеется небольшое суждение о механизме действия эриксина. Эриксин - общетонизирующий препарат, нуждается в углубленных исследованиях всеми специалистами. Уменьшение утренней скованности - доказательство его прямого действия на кору надпочечников с последующим увеличением эндогенного кортизола?! У больных со спазмами в желудке, с метеоризмом все наладилось после 9-10 вливаний, что указывает на стимулирующее действие на железы пищеварительного тракта и моторику кишечника. Благоприятное воздействие на ЖКТ, по-видимому, объясняется увеличением уровня гемоглобина. Эриксин, по-видимому, стимулирует действие на костный мозг, чем объясняется увеличение лейкоцитов и улучшение показателей неспецифической защиты иммунитета.

Динамика изменений иммунологических показателей крови у больных ревматоидным артритом в процессе лечения эриксином

Показатели	Контроль I.	До лечения II. n=30	В период лечения		Достоверность различий, P		
			Через 2 недели III n=18	Через 4 недели IV. n=18	P1-2	P2-3	P2-4
Лимфоциты, %	33,2±0,80	43,5±1,23	37,1±1,35	35,6±0,87	<0,001	<0,001	<0,001
кл/мкл	2090±80	2103±115	2007±70	2084±52	>0,05	>0,05	>0,05
Т-лимфоциты, %	65,2±1,60	47,5±1,32	56,2±1,11	56,5±1,13	<0,001	<0,001	<0,001
кл/мкл	1397±64	986±51	1121±37	1172±24	<0,001	<0,05	<0,001
В-лимфоциты, %	15,2±0,90	13,6±0,94	12,9±1,30	14,9±1,43	>0,05	>0,05	>0,05
кл/мкл	239±7	277±20	259±33	317±38	>0,05	>0,05	>0,05
ЛТ4, %	36,0±1,10	27,4±1,29	32,0±1,10	33,5±1,18	<0,001	<0,01	<0,001
ЛТ8, %	19,0±0,70	13,9±0,90	16,8±0,82	17,4±0,72	<0,001	<0,05	<0,001
ЛТ4/ЛТ8	2,0±0,05	2,1±0,10	1,9±0,06	1,93±0,04	>0,05	>0,05	>0,05
нк, %	10,0±0,50	7,9±0,62	9,8±0,88	8,4±0,37	<0,01	>0,05	>0,05
ФАН, %	59,1±1,80	49,6±1,42	59,7±1,94	64,8±1,51	<0,001	<0,001	<0,001
Ig G, мг/%	1270±70	1460±103	1067±77	991±57	>0,05	<0,01	<0,001
IgA, мг/%	160±20	150±7	132±10	131±6	>0,05	>0,05	<0,05
IgM, мг/%	150±20	82±4	100±8	110±5	<0,01	<0,05	<0,001
СМЛ ПК ед.	54,5±1,14	41,9±1,53	46,1±1,61	50,4±1,80	>0,05	>0,05	<0,001
Сывороточные лимфокины, ИМ	0,96±0,11	1,1±0,06	1,1±0,06	1,1±0,03	>0,05	>0,05	>0,05
ФУМ-Л, ИМ	0,58±0,06	0,8±0,03	0,6±0,03	0,63±0,02	<0,01	<0,001	<0,001
ФСМ-Л, ИМ	1,25±0,03	0,8±0,03	1,1±0,02	1,2±0,02	<0,001	<0,001	<0,001
Сенсибилизация к СРВ, ИМ	1,0±0,05	0,6±0,04	0,8±0,03	0,9±0,02	<0,001	<0,001	<0,001

Динамика частоты отклонений от нормы уровня иммунологических показателей крови у больных ревматоидным артритом в процессе лечения эриксином (в %)

Показатели	Нормативы (N) M±1,50	Больные ревматоидным артритом								
		До лечения (n=20)			Через 2 недели (n=18)			Через 4 недели (n=18)		
		<N	N	>N	<N	N	>N	<N	N	>N
Лимфоциты, %	25-40	0	25	75	0	50	50	0	89	И
кл/мкл	1650-2600	20	55	25	5	95	0	0	95	5
Т-лимфоциты, %	55-69	75	25	0	5	95	0	5	95	0
кл/мкл	975-1288	50	50	0	22	87	0	0	100	0
ЛТ4/ЛТ8	1,7-2,1	25	40	35	11	77	17	И	84	5
НК, %	6-12	30	70	0	5	90	5	0	95	5
В-лимфоциты, %	12-36	40	60	0	44	56	0	22	78	0
кл/мкл	125-355	15	70	15	33	56	11	0	87	13
Ig G, мг/%	840-1500	30	20	50	16	68	16	28	67	5
IgA, мг/%	104-180	15	55	30	16	56	28	11	78	И
IgM, мг/%	80-200	55	45	0	17	78	5	И	89	0
Сывороточные лим- фокины, ИМ	0,86-1,15	30	25	45	5	67	28	5	84	11
ФУМ-Л, ИМ	0,35-0,80	50	50	0	17	83	0	16	84	0
ФСМ-Л, ИМ	1,15-1,45	95	5	0	45	50	5	33	62	5
ФАН, %	45-75	25	75	0	0	95	5	0	95	5
СМЛПКед.	35-65	25	75	0	0	100	0	0	100	0

Также хотелось бы отметить исчезновение проявлений аллергического характера, сопутствующих у наших больных (аллергический ринит, конъюнктивит). Мы проследили объективные критерии благотворного воздействия эриксина на эндотелий сосудов — исчезли имеющиеся у больных ревматоидным артритом III-IV активности явления васкулитов.

В результате работы с препаратом у коллектива сложилось устойчивое представление о безопасности эриксина. Эриксин - препарат общетонизирующего действия, он повышает показатели неспецифического иммунитета, а затем при достижении оптимальной дозы приводит к повышению показателей клеточного звена. По своему действию в этом отношении он напоминает апробированный нами препарат миелопид.

Выводы.

1. Новый иммуномодулирующий препарат эриксин в диапазоне доз от 0,1 до 1 мг/кг при внутривенном и внутримышечном введении в сочетании с НПВП у больных ревматоидным артритом уменьшает выраженность воспалительных изменений в суставах и экстраартикулярных проявлений заболевания, оказывает выраженное общее стимулирующее действие, способствует нормализации или снижению гуморальной активности процесса. Клинический эффект терапии проявляется через 1 неделю лечения и усиливается через 6 недель лечения.
2. Для уточнения на какое звено иммунной системы сильнее действует эриксин у больных

ревматоидным артритом, необходимо продолжить испытания в течение 6 и более месяцев.

3. В использованных дозах и схеме лечения эриксин характеризуется хорошей переносимостью и не оказывает неблагоприятного действия на состояние различных органов и систем организма. Для внутримышечного введения наиболее оптимальными являются дозы 10 и 20 мг/сут, для внутривенного - 20-40 мг/сут (достигается постепенно начиная с 5 мг/сут) в 1 или 2 введения. При внутримышечном применении препарата в суточной дозе 30 мг имеется риск развития постинъекционных инфильтратов, что ограничивает возможность длительного внутримышечного применения адекватных доз препарата. Поэтому рекомендуется его апробация путем внутривенного введения, как и предложено разработчиками эриксина.

4. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования эриксина в качестве базисного средства (длительного применения) при аутоиммунных заболеваниях, для чего представляется необходимым продолжить испытания препарата при указанных патологиях с курсом лечения не менее 6 месяцев в суточной терапевтической дозе 0,8-2 мг/кг при внутривенном введении.

5. Выявленные особенности действия эриксина (иммуномодулирующий и стимулирующий эффекты) позволяют рекомендовать проведение широкомасштабных клинических испытаний препарата при указанных разработчиками заболеваниях, особенно при острых, затяжных и хронических бактериальных и вирусных инфекциях, а также реанимационных состояниях, пред- и послеоперационных периодах с отработкой доз и схем лечения.

6. На использованном материале противопоказаний к назначению эриксина не установлено.

7. У больных ревматоидным артритом эриксин можно использовать амбулаторно без каких-либо особых ограничений и неблагоприятных последствий после начального клинического этапа лечения с рекомендациями лечащего врача по схеме и дозам приема препарата.

Потенциальные риск и польза от применения исследуемых лекарственных препаратов для участника исследования

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства являются важными. При выявлении у пациента серьезной нежелательной реакции на лекарственное средство или появлении новой нежелательной реакции, не описанной в данном разделе, просим проинформировать в соответствии с Национальной системой фармаконадзора.

Имеются также риски, связанные с процедурами исследования. В месте пункции вены возможно образование синяка или гематомы, кроме того, возможно развитие тромбофлебита. В месте нанесения контактного геля и наложения электродов электрокардиографа возможно развитие аллергических высыпаний, а также образование синяков. Измерение артериального давления может сопровождаться дискомфортом в месте сдавливания плеча манжетой тонометра, кроме того, резко возможно образование синяков в месте наложения манжеты и ниже

Клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинического исследования и правилами Надлежащей Клинической Практики, лечение больных будет проводиться квалифицированным медицинским персоналом с учетом современных

рекомендаций по проведению интенсивной терапии у больных сепсисом. Таким образом, потенциальная польза от участия в исследовании превышает потенциальный риск применения исследуемого препарата.

2. ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинической эффективности и переносимости препарата ЭРИКСИН раствор для инъекций 1%-1 мл, производства «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН, в сравнении с традиционной терапией, для выявления возможности рекомендации препарата для клинического применения в Республике Узбекистан.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность препаратов ЭРИКСИН раствор для инъекций 1%-1 мл, производства «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН, у пациентов с ревматоидным артритом.
2. Провести сравнительную оценку частоты и выраженности нежелательных явлений препаратов.
3. Мониторинг НЯ

3. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Решение Президиума Фармакологического комитета (протокол № 1, от 20.01.2023 г.).

По данным Всемирного Конгресса по изучению боли, одними из наиболее часто применяемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для купирования боли являются производные свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, микроэлементы [1]. Это обусловлено высокой анальгетической активностью препарата вследствие возможности проникать через гематоэнцефалический барьер и блокировать болевые сигналы на уровне задних рогов спинного мозга. В ряде исследований доказано, что свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, микроэлементы не оказывает неблагоприятного воздействия на синтез протеогликанов хондроцитами как *in vivo*, так и *in vitro* [2]. Свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, микроэлементы обладает «сбалансированным» влиянием на ЦОГ-1 и ЦОГ-2, и поэтому число нежелательных реакций при его применении незначительно. Безопасность его применения сравнима с безопасностью селективных ингибиторов ЦОГ-2 [3,4].

3.1. Нормативно-законодательная база

Клинические исследования будут проводиться в соответствии с

- Законом Республики Узбекистан «Об охране здоровья граждан»,
- Законом Республики Узбекистан «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности»,
- Постановлением Кабинета Министров № 213, от 23 марта 2018 года «Положение о порядке регистрации лекарственных средств и изделий медицинского назначения и выдачи регистрационного удостоверения»,
- «Национальным стандартом Узбекистана – GCP – Надлежащая клиническая практика» O'z DSt 2765:2018 и с учетом применяемых в международной практике правил GCP,
- Положением «О порядке проведения клинических исследований фармакологических и лекарственных средств» (приложение 1 к Приказу МЗ РУз №12 от 16 мая 2023 года (зарегистрирован Министерство Юстиции, № регистрации 3439));
- этических принципов Хельсинской декларации.

3.2. Этические вопросы клинического исследования

Этические и нравственно-правовые аспекты клинического исследования будут рассмотрены и одобрены на очередном заседании Национального Этического комитета при МЗ РУз.

3.3. Процедура получения информированного согласия

Перед включением в исследование субъекту предоставляется письменная информация и устное разъяснение о целях, задачах и методах проведения исследования, а также об ожидаемой пользе и возможном риске, связанных с участием в исследовании. Кроме того, субъекты должны быть поставлены в известность о добровольном характере участия в исследовании и о том, что субъект имеет право отказаться от участия в исследовании в любой момент, и что этот отказ не повлияет на качество предоставляемой ему медицинской помощи. Хотя субъект не обязан сообщать о причинах, побудивших его прервать участие в исследовании, исследователь должен попытаться выяснить эти причины, не нарушая при этом прав субъекта. Согласие субъекта должно быть получено до проведения каких-либо процедур исследования.

Обработка данных, собранных в ходе исследования, осуществляется с соблюдением конфиденциальности сведений субъектов.

Субъекты должны быть поставлены в известность о том, что уполномоченные представители органов здравоохранения и спонсора будут иметь доступ к их конфиденциальной медицинской информации в целях проведения мониторинга, инспекции. При этом субъектам должны быть гарантированы строгая конфиденциальность всей информации, позволяющей установить личность субъекта исследования, и неразглашение такой информации.

4. ВИД И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Ограниченное сравнительное.

Открытое, контролируемое, рандомизированное с двумя параллельными группами,

5. ОТБОР БОЛЬНЫХ

В группе, получающей исследуемый препарат, должно быть 30 больных. В группе сравнения должно быть 30 больных. Группы должны быть сопоставимы по полу, возрасту и диагнозу.

5.1. Критерии включения в исследование: больные, находящиеся на стационарном лечении, обоего пола, в возрасте старше 18 лет, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании, с нижеперечисленными заболеваниями:

- Ревматоидный артрит.

5.2. Критерии не включения в исследование

- Беременность;
- Лактация;
- Дети до 18 лет;
- Наличие повышенной чувствительности к компонентам препарата;
- Участие пациента в других клинических исследованиях в течение последних 30 дней;
- Отсутствие информированного письменного согласия больного на участие в клиническом исследовании.
- Повышенная чувствительность к препарату;

- Генетически обусловленный дефицит глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (опасность развития гемолитической анемии);
- наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения или перфорации, связанных с терапией НПВП;
- активная пептическая язва/кровотечение или наличие в анамнезе рецидивирующей пептической язвы/кровотечения (два или более случая подтвержденной язвы или кровотечения);
- реакции гиперчувствительности (симптомами астмы, ринита, ангионевротического отека или крапивницы) к другим НПВП, включая аспирин,
- Выраженные нарушения функции печени;
- Выраженные нарушения функции почек;
- Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;

5.3. Критерии исключения из исследования

1. Исследователем принято решение, что в интересах пациента его необходимо исключить.
2. Пациент отказывается следовать требованиям протокола и/или выполнять процедуры исследования.
3. Пациент был включен с нарушением критериев отбора в исследование.
4. Появление/выявление у пациента какого-либо из критериев невключения.
5. Использование запрещенных препаратов/процедур: любое воздействие УФ-лучей (кроме ограниченной естественной инсоляции), применение любых видов физиотерапии, лечебных либо косметических мазей, кремов, лосьонов (кроме препаратов базовой терапии), применение препаратов, перечисленных в критериях невключения во время периода скрининга и/или периода терапии.
6. Данные о наличии у пациента ВИЧ инфекции, гепатита В, гепатита С, сифилиса (по результатам анализов, имеющихся у пациентов на руках (проведенных не позднее 3 месяцев до момента скрининга) либо анализов, проведенных на визите скрининга у пациентов, которые не имеют таких результатов).
7. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
8. Появление причин/возникновение в ходе исследования ситуаций, угрожающих безопасности пациента (например, реакции гиперчувствительности, серьезные жизнеугрожающие нежелательные явления, связанные с препаратами исследования).
9. Беременность пациентки.
10. Возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих проведению исследования согласно протоколу.
11. Применение в течение 14 дней после исходной оценки пациентов системных антибиотиков, препаратов кальципотриола или других препаратов витамина D, препаратов топических ретиноидов.
12. Необходимость повышения дозы или смены антигистаминного препарата.
13. Невозможность или отказ пациента следовать требованиям протокола.
14. Необходимость назначения пациенту препаратов, недопустимых к применению в рамках данного исследования.

15. Желание пациента досрочно завершить исследование по любой причине.

5.4. Рандомизация

Для распределения испытуемых по группам используется метод простой рандомизации. Исходная таблица распределения пациентов по группам будет сформирована на основе случайных чисел, полученных при помощи функции генерации случайных чисел MS Excel, и находится у спонсора.

Само распределение по группам следует проводить на основании запечатанных конвертов, предоставляемых спонсором. После включения пациента в исследование и присвоения ему порядкового номера, раскрывается соответствующий этому номеру конверт и назначается вложенное в этот конверт лечение.

6. СХЕМА НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА

Больным основной группы (30 человек) будет назначен **ЭРИКСИН раствор для инъекций 1%-1 мл**.

Препарат назначают внутривенно, медленно, с 1-2 мл аутокрови по следующей схеме:

1-й день - 0,5 мл 2 раза в день, 2-й день - 0,7 мл 2 раза в день, с 3-го по 10-й дни - 1,0 мл 2 раза в день, с 11-го по 12-й дни - 1,5 мл 2 раза в день, с 13-го дня до окончания лечения - 2,0 мл 2 раза в день.

Интервал между инъекциями 10-12 часов.

Больные, которые составят группу сравнения (30 человек), будут получать традиционную терапию.

6.1. Дополнительные виды лечения: следует исключить другие препараты с аналогичным действием. Можно применять необходимые для лечения препараты базисной терапии и иные лекарственные средства, совместимые с препаратом, а также в частности, по показаниям, сердечно-сосудистые, седативные средства, а также необходимые физиотерапевтические методы лечения.

Разрешенная и запрещенная терапия

Особые указания

Свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, микроэлементы может снижать синтез почечных простагландинов, что может приводить к нежелательному воздействию на почечную гемодинамику и водно-солевой баланс. У пациентов с заболеваниями почек в анамнезе, у пациентов с диабетом и почечной недостаточностью, у пациентов с циррозом печени, застойной сердечной недостаточностью, гиповолемией, у пациентов, одновременно принимающих диуретики, кортикостероиды или лекарственные препараты с известным потенциалом нефротоксичности, может увеличиваться риск развития почечной недостаточности. Необходимо осуществлять тщательный контроль функций сердца и почек (уровень креатинина, азота мочевины в крови, образование отеков, увеличение массы тела и др.). Данная группа пациентов подвергается особому риску в предоперационный и послеоперационный периоды из-за возможной серьезной кровопотери. Поэтому такие пациенты требуют тщательного наблюдения в послеоперационный период и период восстановления.

7. ОБЩИЙ ГРАФИК ИССЛЕДОВАНИЯ

- После исходного обследования пациентам, соответствующим критериям включения для получения у них письменного информированного согласия на участие в

исследовании предоставляются сведения об исследуемом препарате, сведения о дозах, схемах, путях введения и периоде лечения.

- В случае получения от пациента письменного согласия на участие в исследовании ему назначается исследуемый препарат.
- Точка отсчета начала участия пациента в исследовании: день первого приема исследуемого препарата.
- Проводимое лечение должно быть подробно описано у всех больных, включенных в исследование.
- Любая терапия, связанная с сопутствующими заболеваниями должна быть зарегистрирована в истории болезни и индивидуальной регистрационной форме.

8. УЧЕТ ПОЛУЧЕНИЯ, РАСХОДА, ХРАНЕНИЯ ИССЛЕДУЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПРОЦЕДУРЫ ПРОВЕРКИ СОБЛЮДЕНИЯ ИССЛЕДУЕМЫМИ ПАЦИЕНТАМИ ПРЕДПИСАНИЙ ВРАЧА.

Препараты с оформлением акта приема-передачи передаются Заказчиком руководителю клинического исследования (КИ) (или зав. аптекой) и должны храниться в закрытом помещении, доступ к которому имеется только у руководителя КИ или зав. аптекой, отдельно от других назначаемых лекарств.

Необходимо назначить ответственное лицо для выдачи препаратов пациентам.

Для учета выдачи больным препаратов следует заполнять Листы выдачи исследуемого препарата и препарата сравнения, с подписями больных, удостоверяющими каждое получение препарата.

Дата начала исследований для каждого больного – дата первого приема исследуемого препарата или препарата сравнения.

Дата завершения исследований для каждого больного - дата последнего приема исследуемого препарата или препарата сравнения.

В истории болезни, амбулаторной карте должно быть зафиксировано, что больной добровольно согласился принимать испытываемые препараты следующим образом:

Беморга клиник синовларда қатнашиш учун ахборот асосидаги розилик шакли тақдим қилинди. Беморда қарор қабул қилиш учун етарли вақт берилди. Бемор розилик шаклига имзо қўйганидан кейин клиник синовга киритилди.

или

Больному была представлена форма информированного согласия на участие в клиническом исследовании. У больного было достаточно времени для принятия решения. Больной подписал информированное согласие.

Процедуры проверки соблюдения больным предписаний врача регламентируются правилами внутреннего распорядка лечебного учреждения, где проводится исследование. При возникновении не предусмотренного перерыва в приеме препарата пациент исключается из исследования.

Руководитель КИ не может допустить использование исследуемого препарата и препарата сравнения с какой-либо другой целью, кроме той, которая указана в протоколе клинического исследования.

Все исследуемые препараты должны храниться в закрытом помещении, доступ к которому имеется только у руководителя или зав. Аптекой.

9. ОБСЛЕДОВАНИЕ

9.1. Исследование будет включать следующие периоды:

- **Скрининг** – предварительное обследование пациентов, **рандомизация и начало терапии** – рандомизация пациентов, начало исследуемой терапии. Продолжительность периода не должна составлять более 24 часов.
- **Период терапии** (общей продолжительностью 5 дней), применение ИП/ПС, оценка состояния пациента, регистрация НЯ.

Оценка состояния пациентов будет проводиться в ходе следующих визитов.

Скрининг:

Визит 0 (День -1 / День 1 от начала терапии) – скрининг, предварительное обследование пациентов, начало терапии.

Процедуры Визита 0 и Визита 1 должны осуществляться в течение не более 24 часов:

- Подписание формы информированного согласия;
- Сбор демографических и антропометрических данных, анамнеза;
- Физикальный осмотр;
- Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
- Клинический анализ крови³;
- Биохимический анализ крови¹; АлТ, АсТ, билирубин, С-реактивный белок
- Анализ крови на сифилис, гепатиты В и С¹;
- Тест на беременность для женщин с сохранённым репродуктивным потенциалом;
- ЭКГ¹
- Заполнение специализированных шкал (ВАШ);
- Продолжительность утренней скованности (в мин),
- Количество отечных суставов, индекс DAS-28.
- Оценка критериев включения/невключения

Шкала ВАШ

Наиболее простой, удобной и широко используемой в повседневной практике шкалой, оценивающей «тяжесть» боли, является визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ, visual analog scale VAS) [36]. ВАШ представляет собой прямую линию длиной 10 см. Пациенту предлагается сделать на линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемой им боли. Начальная точка линии обозначает отсутствие боли – 0, затем идет слабая, умеренная, сильная, конечная, невыносимая боли – 10. Расстояние между левым концом линии и сделанной отметкой измеряется в миллиметрах. Другой, широко используемой является цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ, numerical rating scale, NRS), которая также предназначена для определения интенсивности боли и состоит из 11 пунктов от 0 «боль отсутствует» до 10 «боль, которую невозможно терпеть». Преимуществом ЦРШ является то, что ее применение не требует хорошего зрения у пациента, наличия ручки с бумагой и возможности пациента ими воспользоваться. Ее использование возможно при анкетировании

³ Если для пациента имеются данные по результатам лабораторных и инструментальных обследований, проведенных не позднее, чем за 24 часа до включения пациента в исследование, они могут быть использованы для оценки состояния пациента и его соответствия критериям включения/невключения.

по телефону. Для детей общепринятыми являются шкалы с рисунками счастливых и несчастливых лиц (faces pain scales).



Индекс DAS-28

Это индекс воспалительной активности ревматоидного артрита. Индекс DAS был разработан в начале 1990-х гг. по материалам ведения больных ревматоидным артритом в клинической практике. Его упрощенный вариант - DAS-28 активно применялся в научных исследованиях и затем был рекомендован для практического здравоохранения.

Индекс DAS-28 вычисляется по 4-м исходным показателям:

1. число болезненных суставов (ЧБС) из 28 (проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных, плечевых, локтевых, коленных);
2. число припухших суставов (ЧПС) из 28;
3. общая оценка здоровья больным (ООЗБ) по визуальной аналоговой шкале от 0 до 100, где 100 означает максимальную активность.
4. скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в мм/ч.

Величина каждого из этих показателей в составе DAS-28 отражает его реальную клиническую значимость. Формула для расчета:

$$\text{DAS-28} = 0,56 * \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28 * \sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70 * \ln \text{СОЭ} + 0,014 * \text{ООЗБ}$$

Полученное значение	Активность
Менее 2,6	Ремиссия
От 2,6 до 3,2	Низкая активность заболевания
От 3,3 до 5,1	Умеренная активность заболевания
Более 5,1	Высокая активность заболевания

Рандомизация и начало терапии

Визит 1 (День 1)

- Рандомизация;
- Анализ крови для изучения фармакодинамических эффектов⁴;
- Заполнение специализированных шкал и расчет индексов;
- Назначение и начало применения ИП/ПС;
- Регистрация НЯ.

Показатели	Контроль	До лечения	В период лечения	
			Через 2 недели	Через 4 недели
Лимфоциты, % кл/мкл				
Т-лимфоциты, % кл/мкл				
В-лимфоциты, % кл/мкл				
ЛТ4, %				
ЛТ8, %				
ЛТ4/ЛТ8 нк, %				
ФАН, %				
Ig G, мг/%				
IgA, мг/%				
IgM, мг/%				
СМЛ ПК ед.				
Сывороточные лим-фокины, ИМ				
ФУМ-Л, ИМ				
ФСМ-Л, ИМ				
Сенсибилизация к СРВ, ИМ				

Период терапии:

Включает в себя стандартную терапию, назначенную пациенту в зависимости от клинической картины заболевания и симптоматики.

Исследуемая терапия назначается пациенту в соответствии с результатами процедуры рандомизации.

Визит 2

Последний день применения препаратов

- Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
- Клинический анализ крови;
- Биохимический анализ крови; АлТ, АсТ, билирубин, С-реактивный белок
- Заполнение специализированных шкал (ВАШ);

- Продолжительность утренней скованности (в мин),
- Оценка отёчности суставов (в баллах),
- Количество отежных суставов, индекс Лекена, Индекс WOMAC

9.2. График обследования:

Точки наблюдения: Мероприятия:	Скрининг (0 -1-й день)	1 визит 1-й день	2 визит После лечения
Получение письменного Информированного Согласия	X		
Сбор анамнеза и предварительная оценка соответствия пациента критериям включения/не включения	X		
Окончательная оценка соответствия пациента критериям включения/не включения		X*	
Клиническое обследование:			
• общий осмотр;	X	X*	X
• измерение АД, ЧСС, ЧДД, температура тела;	X	X*	X
регистрация субъективных жалоб	X	X*	X
• Боль по шкале ВАШ			
• Продолжительность утренней скованности (в мин)			
• Оценка отёчности суставов (в баллах)			
• Количество отежных суставов			
• Индекс тяжести гонартроза (M. Lequeue)			
• Индекс WOMAC			
Клинические анализы:			
• общий анализ крови;		X*	X
Биохимические анализы:			
• АлТ, АсТ, билирубин		X*	X
• С-реактивный белок			
• Ревматоидный фактор, АСЛО			
• Фибриноген			
Оценка эффективности (в баллах)			X
Оценка переносимости (в баллах)			X

Показатели	Контроль	До лечения	В период лечения	
			Через 2 недели	Через 4 недели
Лимфоциты, % кл/мкл				
Т-лимфоциты, % кл/мкл				
В-лимфоциты, % кл/мкл				
ЛТ4, %				
ЛТ8, %				
ЛТ4/ЛТ8 нк, %				
ФАН, %				
Ig G, мг/%				
IgA, мг/%				
IgM, мг/%				
СМЛ ПК ед.				
Сывороточные лим-фокины, ИМ				
ФУМ-Л, ИМ				
ФСМ-Л, ИМ				
Сенсибилизация к СРВ, ИМ				

9.3. Описание процедур исследования

Получение письменного Информированного согласия

Прежде чем будут проведены любые процедуры, предусмотренные на Скрининге, пациент (или его законный представитель при отсутствии физической возможности подписания пациентом) должен подписать и датировать в двух экземплярах Информационный листок с формой информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Пациент должен быть информирован в письменной форме:

1. О лекарственном препарате для медицинского применения и сущности клинического исследования этого лекарственного препарата;
2. О безопасности лекарственного препарата для медицинского применения и степени риска для пациента;
3. Об условиях участия пациента в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения;
4. О цели, задачах и продолжительности клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения;
5. О действиях пациента в случае непредвиденных эффектов влияния лекарственного препарата для медицинского применения на состояние его здоровья;
6. Об условиях обязательного страхования жизни и здоровья пациента;
7. О гарантиях конфиденциальности участия пациента в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения.

Исследователь также подписывает форму информированного согласия пациента, засвидетельствовав тем самым, что беседа с пациентом была проведена и согласие получено, и что пациент имел возможность задать вопросы, и получил на них полные ответы.

Сбор медицинского анамнеза

Во время скрининга (Визит 0) у пациента будет собран детальный медицинский анамнез: перенесенные за последний год заболевания, сопутствующие заболевания, перенесенные хирургические вмешательства, предшествующая (за последние 4 недели) и сопутствующая терапия, анамнез алкогольной, лекарственной и/или наркотической зависимости, информация о вредных привычках (курение и прием алкоголя).

Сбор демографических данных и антропометрия

Демографические данные (дата рождения, пол, расовая принадлежность) будут получены во время скрининга (Визит 0). Получение данных по антропометрии (масса тела (до десятых долей килограмма), рост, индекс массы тела) предусмотрено на скрининге (Визит 0).

Физикальный осмотр

Физикальный осмотр будет проводиться Исследователем на Визитах 0-2 в соответствии с графиком проведения процедур исследования.

Органы и системы, состояние которых оценивается при осмотре:

- Кожные покровы и видимые слизистые.
- Эндокринная система.
- Лимфатическая система.
- ЛОР-органы.
- Дыхательная система.
- Сердечно-сосудистая система.
- Желудочно-кишечный тракт.
- Нервная система.
- Костно-мышечная система.
- Репродуктивная система.
- Мочевыделительная система.

Оценка жизненно-важных показателей

С целью обеспечения безопасности пациентов жизненно важные показатели будут оцениваться Исследователем на Визитах 0-4 в соответствии с графиком проведения процедур исследования.

Жизненно важные показатели (АД, ЧСС, ЧДД) измеряются после 5-минутного отдыха, по возможности в положении сидя. АД (систолическое и диастолическое) будет определяться на правой руке с использованием поверенного прибора. ЧСС оценивается в течение 1 минуты.

Для определения температуры тела будет измерена аксиллярная температура.

Электрокардиограмма

ЭКГ-обследование в рамках настоящего исследования будет проводиться в 12-ти отведениях (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1 – V6)

Лабораторные исследования по оценке безопасности

Общий анализ крови

Биохимический анализ крови (АлТ, АсТ, билирубин)

Серологические тесты/другие лабораторные тесты

Анализ крови для изучения фармакодинамических эффектов

Согласно графику проведения процедур исследования и включает следующие параметры:

- С-реактивный белок

Оценка состояния пациента с использованием специализированных шкал

Проводится в соответствии с графиком проведения процедур исследования для оценки состояния пациента с целью последующего анализа эффективности терапии с использованием следующих шкал и индексов:

- Шкала ВАШ;
- Суставной индекс;
- Индекс WOMAC, Лекена.

Регистрация нежелательных явлений

Нежелательные явления (НЯ) будут регистрироваться Исследователем в ходе исследования.

10. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИЗУЧАЕМОГО ПРЕПАРАТА

10.1 Перечень показателей эффективности:

- клиническое улучшение состояния больного;
- устранение боли и улучшение показателей соответствующих индексов
- улучшение иммунологических показателей
- улучшение данных лабораторных исследований.

Оценка эффективности исследуемого препарата будет проводиться исследователем на основании вышеперечисленных критериев в баллах по следующей шкале:

3 балла	высокая эффективность	Интенсивность боли по ВАШ - 0-2 балла, нормализация температуры тела, значительное уменьшение утренней скованности и количества отечных суставов на 50% и более, значительное улучшение динамики показателей индекса DAS-28 на 30-35%. Выраженное улучшение иммунологических показателей
2 балла	умеренная эффективность	Интенсивность боли по ВАШ - 3-5 балла, нормализация температуры тела, уменьшение утренней скованности и количества отечных суставов на 30%-40%, значительное улучшение динамики показателей индекса DAS-28 на 20-25%. Умеренное улучшение иммунологических показателей
1 балл	низкая эффективность	Интенсивность боли по ВАШ - 6-9 балла, нормализация температуры тела, значительное уменьшение утренней скованности и количества отечных суставов на 15-25%,

		значительное улучшение динамики показателей индекса DAS-28 на 10-19%. Незначительное улучшение иммунологических показателей
0 баллов	Отсутствие эффективности	Отсутствие изменений при установлении болевого, суставного, воспалительного индексов и лабораторных показателей

10.2. Методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки показателей эффективности:

Регистрация показателей эффективности проводится непосредственно после осмотра исследуемого и (или) получения данных лабораторных исследований. Информация, выраженная в виде количественных показателей подвергается статистической обработке, в т.ч. и с использованием специальных программных продуктов.

Предполагается применение методов вариационной статистики с выведением основных параметров по Стьюденту. При необходимости может быть применен многофакторный анализ.

11. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ПЕРЕНОСИМОСТИ ИЗУЧАЕМОГО ПРЕПАРАТА

Оценка переносимости будет проводиться на протяжении всего исследования (с момента первого применения ИП/ПС) с использованием следующих данных:

- Данные сообщений о НЯ/СНЯ,
- Данные физикального осмотра, жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела),
- Показатели лабораторных анализов и инструментальных методов обследования.

Вывод о безопасности исследуемого препарата будет сделан после статистической оценки всех НЯ, включая серьезные, у которых выявлена хотя бы возможная связь с применением ИП..

Учитывается динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций.

Переносимость препарата будет оцениваться исследователем, а также больным в баллах:

4 балла	При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике не выявляются какие-либо патологические изменения или клинически значимые отклонения и/или пациент не отмечает побочных реакций
3 балла	При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике выявляются незначительные изменения, которые носят преходящий характер и не требуют изменения схемы лечения исследуемыми препаратами и/или пациент отмечает проявления незначительных побочных реакций, не причиняющие серьезных проблем.
2 балла	При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике выявляются значимые изменения, не требующие проведения дополнительных мероприятий и/или пациент отмечает проявления побочной реакции, оказывающей отрицательное влияние на его состояние, но не требующее отмены препарата.
1 балл	При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике выявляются существенные изменения, и/или пациент отмечает проявления

	побочной реакции, оказывающей отрицательное влияние на его состояние и требующее отмены препарата
0 баллов	При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике выявляются значительные изменения, и/или пациент отмечает проявления побочной реакции, требующие отмены препарата и проведения дополнительных медицинских мероприятий

Определение взаимосвязи НЯ с исследуемым препаратом:

Исследователь должен оценивать связь развития нежелательного явления с исследуемым препаратом:

Нет – четко и безусловно связано только с посторонними причинами, и не отвечает критериям для маловероятной, возможной или вероятной связи.

Да – имеется определенная временная связь с применением препарата.

Критерии:

- могло быть вызвано клиническим состоянием или внешними факторами, или прочими назначенными способами лечения;
- четкая временная связь между прекращением применения исследуемого препарата или снижением дозы и улучшением;
- возобновляется при повторном применении;
- соответствует известному характеру ответа на исследуемый препарат.

Связь НЯ с исследуемым препаратом будет оцениваться по шкале ВОЗ с учетом дизайна исследования (многократное введение):

Определенная. Клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей возникают в период применения препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов.

Вероятная. Клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с применением препарата, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам.

Возможная. Клинические проявления НЯ, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и влиянием химических соединений.

Сомнительная. Клинические проявления НЯ, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с применением препарата; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.

Условная. Клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НЯ, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются.

Не подлежащая классификации. Сообщения о подозреваемом НЯ нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива.

Предвиденность: оценивается только для НЯ, расценённых как нежелательная реакция. Непредвиденной считается нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации в действующей инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, либо в брошюре исследователя для незарегистрированного лекарственного препарата.

12. ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

По каждой возникшей в процессе лечения побочной реакции следует заполнить специальное “Сообщение о побочных действиях лекарственных средств”, которое необходимо сдать вместе с отчетом.

О серьезных неблагоприятных явлениях и серьезных побочных реакциях необходимо в течение 24 часов сообщать в Фармакологический комитет ГУ «ЦБФП» МЗ РУз, локальный и Национальный этические комитеты, а также спонсору исследования (фирме).

Неблагоприятное явление (НЯ)– любое неблагоприятное клиническое событие, случившееся во время применения лекарственного средства.

Побочная реакция (ПР)– любое неблагоприятное клиническое событие, несомненно обусловленное применяемым лекарственным средством.

НЯ и ПР считается серьезным, если оно:

приводит к смерти;

угрожает жизни;

требует госпитализации в стационар или продления срока госпитализации;

приводит к постоянной или значительной инвалидизации /недееспособности;

является врожденной аномалией/дефектом развития

12.1. Отчет с описанием серьезного ПЯ или ПР, содержащий детальное описание симптомов, сопутствующей терапии и оценку причинной взаимосвязи между исследуемым препаратом и наблюдаемыми реакциями необходимо подготовить в течение недели с момента выявления эффекта.

12.2. Вопрос о продолжении или прекращении исследования при появлении серьезного НЯ или ПР ответственный исполнитель решает после консультации с научным руководителем исследования. В случае решения о прекращении исследования следует в течение недели письменно известить об этом Фармакологический комитет ГУ «ЦБФП» МЗ РУз, локальный и Национальный этические комитеты, а также спонсора исследования (фирму).

13. СТАТИСТИКА

13.1 Количество исследуемых –30 человек в основной группе и 30 в группе сравнения.

13.2 Применяемый уровень значимости.

Для сравнения результатов, полученных на всей популяции исследуемых, получавших **ЭРИКСИН раствор для инъекций 1%-1 мл**, производства «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН, по отношению к исходным показателям и группе сравнения уровень значимости (p) устанавливается равным 0,05 и 0,01. Значение $p=0,01$ используется в данном случае как дополнительная оценка степени выраженности действия препарата или отличия эффектов препаратов. Наличие достоверных отличий при двух значениях уровня значимости указывает на значительный эффект от применения препарата или на его отличие от препарата сравнения.

14. ПРЕКРАЩЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование для конкретного больного можно прекратить в случае возникновения у больного побочных реакций, требующих отмены препарата, либо при не эффективности препарата у этого пациента, либо при пропусках приема препарата, либо при отказе пациента от дальнейшего участия в исследовании. В последнем случае исследователь должен определить мотивы выхода и выполнить заключительное обследование.

Исследование в целом можно остановить в случае возникновения серьезной побочной реакции у одного больного или не серьезных побочных реакций у многих больных, либо при не эффективности препарата у значительного количества пациентов.

15. ОЦЕНКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

15.1. Эффективность: анализ эффективности препарата проводится по результатам исследования больных, получавших препарат по схеме, предусмотренной настоящим протоколом.

15.2. Переносимость: при анализе возникших побочных эффектов необходимо исключить побочные явления, которые могли возникнуть от приема других препаратов или лечебных процедур, назначавшимся больному наряду с испытуемым препаратом. Если такой уверенности нет, то этот случай можно лишь условно подвергать анализу на переносимость.

16. МОНИТОРИНГ И ИНСПЕКЦИЯ

В ходе исследования проводится мониторинг со стороны Заказчика, в ходе и по окончании исследования возможна инспекционная проверка со стороны Фармакологического комитета ГУ «ЦБФП» МЗ РУз.

17. ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ

17. Препарат содержит

Активные вещества: Свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, микроэлементы.

Условия хранения: В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности – 2 года.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

17.2 Препарат для исследования предоставляется Заказчиком Исполнителю на безвозмездной основе.

17.3 Опытные образцы не должны использоваться иначе, чем для оговоренного клинического исследования.

Литература

1. Abstracts 10th World Congress on pain, 2002, San Diego. USA, IASP Press, Seattle, p.635.
2. Walker J.S., Sheater-Rehd R.B., Carmody J.J. et al.// Arth.Rheum./, 1987,11,p. 1944–54.
3. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Шмидт Е.И.// Русский медицинский журнал, т. 10, №22, 2002, с.1014–1017.
4. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л., Имамединова Г.Р.// Фарматека, 2003, №5, с.36–42.

18. ФИНАНСИРОВАНИЕ И СТРАХОВАНИЕ

18.1. Финансирование

Финансирование данного исследования осуществляется за счет средств юридических лиц, представивших исследуемые фармакологические и/или лекарственные средства (или проводится компанией-спонсором через КИО), или иных источников, не запрещенных законодательством. До начала исследования будут заключены соответствующие договоры между фирмой дистрибьютером - заказчиком - ООО «NAMANGAN PHARM PLANT», Узбекистан и клиническим учреждением.

18.2. Страхование

За безопасность пациентов в ходе данного исследования несет ответственность главный исследователь исследовательского центра. В том случае, если у пациента разовьется нежелательное явление, Руководитель КИ и его сотрудники предоставят ему медицинскую помощь и сделают все возможное для его лечения.

В случае возникновения травмы или летального исхода в связи с исследованием будет обеспечено страхование для пациентов, которые имеют документальное подтверждение участия в этом исследовании. Страхование и ответственность являются объектом соответствующего законодательства и Надлежащей клинической практики.

В соответствии статьи 10. Закона Республики Узбекистан «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности», «Перед началом клинического исследования фармакологического или лекарственного средства лечебно-профилактическое учреждение, проводящее исследование, либо юридическое лицо, предоставившее исследуемое фармакологическое или лекарственное средство, обязано заключить со страховщиком договор страхования гражданской ответственности за причинение вреда жизни, здоровью пациента». В данной ситуации со страховщиком заключает договор фирма-дистрибьютор - ООО «NAMANGAN PHARM PLANT», Узбекистан.

19. ОФОРМЛЕНИЕ ОТЧЕТА

Клинические и аналитические данные, полученные в процессе данного исследования, должны быть оценены и представлены таблицами, затем суммированы и обсуждены в отчете, составленном в соответствии с приложением 1 к приказу МЗ РУз №343 от 29 мая 2018 г.

20. ПУБЛИКАЦИИ

По результатам проведенного исследования Исполнитель осуществляет первую публикацию в специализированном медицинском издании. Дальнейшие публикации в специализированных медицинских изданиях результатов исследования могут быть осуществлены только при общем согласии сторон.

21. ХРАНЕНИЕ ДОКУМЕНТАЦИИ

Документы клинического исследования в соответствии с Перечнем документов клинического исследования, которые должны храниться в клинической базе, должны сохраняться не менее 15 лет.

22. ПОДПИСИ

Ответственный представитель заказчика

Рахмобегиева И. А.


(подпись) 

Страница соглашения с руководителем клинического исследования

Я подтверждаю, что прочитал и понял данный протокол, брошюру исследователя, включая потенциальные риски и побочные эффекты препарата, и прочую информацию о препарате и исследовании, предоставленную Спонсором (Заказчиком).

Я согласен провести это исследование в соответствии с требованиями данного протокола, а также защищать права, безопасность, конфиденциальность и благосостояние здоровья пациентов в соответствии с этическими требованиями, изложенными в Хельсинской Декларации ВМА, требованиями законодательства Республики Узбекистан; принципами Надлежащей клинической практики (НКП) O'z DSt 2765:2018 и прочими регуляторными требованиями.

Я согласен вносить в протокол изменения только после уведомления Спонсора, за исключением тех случаев, когда это необходимо для защиты безопасности, прав и благополучия пациентов. Я полностью понимаю, что любые изменения, предпринятые Исследователем (ями) без предварительного обсуждения с представителем Спонсора, будут представлять собой нарушение протокола, включая любые вспомогательные исследования или процедуры, выполненные пациентами (кроме тех процедур, которые необходимы для благосостояния здоровья пациентов).

Я согласен лично проводить или контролировать описанное исследование.

Я согласен информировать пациентов, что препараты используются с исследовательскими целями; я обеспечу соблюдение требований, связанных с получением информированного согласия, после одобрения Национального комитета по Этике и в соответствии с принципами НКП.

В соответствии с принципами НКП я согласен сообщать Спонсору о нежелательных явлениях, которые развились в ходе исследования.

Я согласен обеспечить, чтобы все сотрудники, коллеги и лица, привлеченные к проведению исследования, были проинформированы об их обязанностях соблюдать описанные выше договоренности. Я согласен вести адекватные и точные записи, а также предоставлять эти записи для анализа в соответствии с принципами НКП.

Я обеспечу, чтобы комитет по Этике, который действует в соответствии с требованиями НКП, отвечал за проведение этической экспертизы, а также за одобрение исследования. Я также согласен быстро сообщать в локальный НЭК обо всех изменениях исследовательской деятельности и всех неожиданных проблемах, включая риск для пациентов и прочие аспекты. Кроме того, я не буду вносить в исследование какие-либо изменения без одобрения со стороны Национального комитета по Этике, за исключением необходимых случаев устранения явной неожиданной угрозы жизни и здоровью пациентов.

Я готов обеспечить прямой доступ к первичным документам и согласиться на проведение проверки аудиторами от представителей Спонсора и контролирующих органов. Я гарантирую, что исследовательский продукт(ы), поставляемый Спонсором, будет использоваться только как описано в данном протоколе.

Я согласен соблюдать все остальные требования относительно обязанностей клинических исследователей, а также все остальные важные требования Надлежащей Клинической Практики.

Руководитель КИ:

Ф.И.О.: Исражмиев А.Т. Подпись: Исражмиев А.Т.

Должность: зав. кадр. ЛББ №1. Т.М.М.

Ответственный представитель заказчика
ООО «NAMANGAN PHARM PLANT»,

(подпись)

Рахмобердиева Н.
ФИО

Приложение 1 к протоколу клинического исследования

**ОТКРЫТОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И
ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА «ЭРИКСИН» (свободные аминокислоты,
низкомолекулярные пептиды, микроэлементы) раствор для инъекций 1%-1 мл,
производства ООО «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН**

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

(Ф.И)

Пациент № _____

Заказчик КИ: ООО «NAMANGAN PHARM PLANT», Узбекистан

Клиническая база: Ташкентская Медицинская Академия

Руководитель учреждения:

Руководитель
клинического исследования:

Врач-исследователь:

Монитор клинического исследования:

Дата начала исследования: _____

Дата окончания исследования: _____

Пациент № ____; № истории болезни/амбулаторной карты _____

Критерии включения. (из протокола, раздел 5.1) Ответы на вопросы должны быть **ДА**.

Да	Нет	
☐	☐	• Наличие подписанного информированного согласия
☐	☐	• Возраст старше 18 лет
☐	☐	• Ревматоидный артрит

Критерии не включения. (из протокола, раздел 5.2) Ответы на вопросы должны быть **НЕТ**.

Да	Нет	
☐	☐	• Беременность;
☐	☐	• Лактация;
☐	☐	• Сопутствующая терапия любым из ниже перечисленных препаратов:
☐	☐	• Дети до 18 лет;
☐	☐	• Наличие повышенной чувствительности к компонентам препарата;
☐	☐	• Участие пациента в других клинических исследованиях в течение последних 30 дней;
☐	☐	• Отсутствие информированного письменного согласия больного на участие в клиническом исследовании.
☐	☐	• Генетически обусловленный дефицит глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (опасность развития гемолитической анемии);
☐	☐	• наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения или перфорации, связанных с терапией НПВП;
☐	☐	• активная пептическая язва/кровотечение или наличие в анамнезе рецидивирующей пептической язвы/кровотечения (два или более случая подтвержденной язвы или кровотечения);
☐	☐	• Выраженные нарушения функции печени;
☐	☐	• Выраженные нарушения функции почек;
☐	☐	• Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации

№ истории болезни/амбулаторной карты _____

Пол _____ Возраст _____ Масса тела _____

КОНФИДЕНЦИАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Страница 42 из 56

Основной

диагноз _____

Осложнения

Сопутствующие заболевания

Данные объективного осмотра:

Общее состояние _____ **сознание** _____

Кожа и видимые слизистые _____

Грудная клетка _____

Пальпация _____

Перкуссия _____

Аускультация _____

Тоны сердца _____

Язык _____ **Живот** _____

Печень (пальпаторно и перкуторно)

Предшествующая терапия

Назначенное лечение

Название исследуемого препарата

Схема лечения:

Сопутствующая терапия

Название препарата, лекарственная форма	Доза	Способ применения	Частота приема	Дата начала приема	Дата окончания приема

Данные клинического обследования больного

Мероприятия	0-визит
Осмотр, расспрос	
Скрининг	
Получение информированного согласия	

Данные клинического обследования больного

Показатели	До лечения	после лечения
АД		
ЧСС		
ЧДД		
Температура тела		

Динамика отдельных симптомов заболевания

Симптомы	До лечения	После лечения
Боль по шкале ВАШ		
Утренняя скованность (в минутах)		
Количество отечных суставов		
Индекс Лекена		
Индекс WOMAC		

Пациент № ____; № истории болезни/амбулаторной карты _____

Динамика клинико-лабораторных показателей

Показатели	До лечения	После лечения
Клинические исследования		
Общий анализ крови		
Гемоглобин		
Эритроциты		
Лейкоциты		
СОЭ		
Биохимические исследования		
АлТ		
АсТ		
Билирубин		
С-реактивный белок		
Фибриноген		

Динамика иммунологических показателей

Показатели	Контроль	До лечения	В период лечения	
			Через 2 недели	Через 4 недели
Лимфоциты, % кл/мкл				
Т-лимфоциты, % кл/мкл				
В-лимфоциты, % кл/мкл				
ЛТ4, %				
ЛТ8, %				
ЛТ4/ЛТ8 нк, %				
ФАН, %				
Ig G, мг/%				
IgA, мг/%				
IgM, мг/%				
СМЛ ПК ед.				
Сывороточные лим-фокины, ИМ				
ФУМ-Л, ИМ				
ФСМ-Л, ИМ				
Сенсибилизация к СРВ, ИМ				

Регистрация побочных явлений (ПЯ)

Дата		
Описание ПЯ		
Степень выраженности		
Вероятность связи с исследуемым препаратом		
Требуется отмены препарата (да/нет)		
Мероприятия по купированию		
Оценка эффективности (в баллах)		
Оценка переносимости (в баллах)		

Врач-исследователь

(должность, ФИО) _____

_____ (подпись)

Настоящим заверяю, что данные, содержащиеся в настоящей **Индивидуальной регистрационной карте**, мною проверены, и подтверждаю, что вся информация полная и достоверная

Руководитель КИ

(должность, ФИО) _____

_____ (подпись)

ОТКРЫТОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА «ЭРИКСИН» (свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, микроэлементы) раствор для инъекций 1%-1 мл, производства ООО «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН

Клиническая база: Ташкентская Медицинская Академия

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Содержание исследования:

Вам предлагается принять участие в медицинском научном исследовании по изучению препарата «ЭРИКСИН» (Свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, микроэлементы) раствор для инъекций 1%-1 мл.

Действующее вещество: **Свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, микроэлементы**

Пожалуйста, внимательно прочитайте данную информацию

Вам предлагается принять участие в клиническом исследовании лекарственного препарата. Участие в этом исследовании является добровольным. Прежде, чем Вы примете решение об участии, Вам необходимо ознакомиться с целями исследования, с тем, как будут использоваться Ваши данные, с процедурами исследования и возможной пользой, риском и неудобствами, сопряженными с участием в исследовании. Не торопитесь принимать решение. Внимательно прочитайте данный документ. При желании обсудите вопрос участия в исследовании со своим лечащим врачом. Задайте врачу-исследователю интересующие Вас вопросы, если что-то осталось для Вас непонятным или Вы хотите получить больше информации. Не спешите, подумайте, обсудите со своей семьей и друзьями перед тем, как принимать решение. Участие в клиническом исследовании не является частью стандартной медицинской помощи.

Участие в исследовании является добровольным. Решение о том, согласиться на участие в исследовании или нет, принимаете только Вы. Если Вы решите принять участие, Вы получите экземпляр информационного листка и Вас попросят подписать форму согласия. Если Вы решите принять участие, Вы сохраните право свободно выйти из исследования в любое время без объяснения причины

Ваше решение выбыть из исследования или решение не принимать участие в исследовании не повлияет на качество оказываемой Вам медицинской помощи, выбор получаемых Вами препаратов.

Во время проведения исследования могут стать известны новые сведения о влиянии препарата на организм человека, в частности, о ранее неизвестных побочных эффектах. В таком случае Вам будет представлена обновленная информация, и Вы сможете изменить свое решение о продолжении участия в исследовании.

Торговое название препарата: Эриксин

Действующее вещество (МНН): свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, микроэлементы

Лекарственная форма: раствор для инъекций 1%-1 мл.

Состав:

активное вещество: Эриксин (свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, а также микроэлементы).

вспомогательные вещества: воды для инъекций.

Описание: Прозрачная жидкость желтого с коричневатым оттенком или светло- коричневого цвета со специфическим запахом.

Фармакотерапевтическая группа: Иммуномодулирующее и биостимулирующее средство.

Фармакологические свойства

Препарат является иммуномодулирующим и биостимулирующим средством. При иммунодефицитных состояниях и аутоиммунных процессах нормализует количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета: Т-лимфоциты и их субпопуляции, усиливает фагоцитоз; опосредованно влияет на В-клетки, ингибируя синтез антител; стимулирует иммунный ответ против инфекционных агентов (вирусы, бактерии), усиливая процесс их элиминации.

Клиническая эффективность рептилина проявляется в улучшении общего состояния больных, повышении жизненного тонуса, снижении выраженности воспалительных изменений, лабораторных и биохимических показателей, характеризующих активность патологического процесса, сокращении сроков выздоровления.

Показания к применению.

Применяется на фоне базисной терапии у взрослых при заболеваниях, сопровождающихся иммунодефицитом, а также имеющих в основе аутоиммунный характер, в том числе при хронических вирусных гепатитах, бруцеллезе, хронических обструктивных заболеваниях легких, туберкулезе легких, ревматоидном артрите, хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин, инфицированных цитомегаловирусной и другими TORCH-инфекциями.

Способ применения и дозы

Препарат назначают внутривенно, медленно, с 1-2 мл аутокрови по следующей схеме: 1-й день - 0,5 мл 2 раза в день, 2-й день - 0,7 мл 2 раза в день, с 3-го по 10-й дни - 1,0 мл 2 раза в день, с 11-го по 12-й дни - 1,5 мл 2 раза в день, с 13-го дня до окончания лечения - 2,0 мл 2 раза в день. Интервал между инъекциями 10-12 часов. Курс лечения не менее 30 дней.

Побочные действия.

Характерной особенностью терапии является ощущение больными специфического запаха во рту в первые минуты после внутривенного введения препарата.

В начале лечения (первые 2 недели) после введения препарата в редких случаях возможны: чувство жара, стеснение в груди, покраснение лица, кистей, головная боль, тахикардия.

Указанные симптомы проходят самостоятельно в течение нескольких минут и не требуют дополнительного терапевтического вмешательства. Может наблюдаться усиление болевого и/или экссудативного компонента воспаления в очаге поражения, а также аллергических проявлений, связанных с патогенетическим действием препарата и не требующие терапевтического вмешательства. При лечении препаратом выраженных иммунодефицитных состояний возможна температурная реакция. В этих случаях можно использовать жаропонижающие средства. При попадании препарата под кожу развивается местная

воспалительная реакция с гиперемией, отеком и болью, исчезающая бесследно самостоятельно или под действием симптоматической терапии через 24-36 часов.

Противопоказания.

Отсутствие иммунодефицита,
тяжелые острые нарушения печени, острая и хроническая почечная недостаточность,
возраст менее 18 лет,
индивидуальная непереносимость препарата.

Включение в исследование:

После осмотра и обследования, если Ваше состояние позволит это, Вы будете включены в данную клиническую программу. Вам будет предоставлена возможность дополнительно к обычному лечению получать препарат «ЭРИКСИН»

Возможная польза исследования:

Во время Вашего участия в исследовании Вам предоставляют возможность принимать препарат, который, вероятно, поможет быстрее устранить проявления заболевания. Тем не менее, не существует полных гарантий достижения ожидаемого эффекта от применения данного препарата. Если врач решит, что действие препарата недостаточно, Вы будете переведены на обычное, стандартное лечение другими известными средствами. Вся информация, которая будет получена в результате этого исследования, поможет Вам и другим людям с аналогичными заболеваниями.

Сопутствующее лечение:

Наряду с препаратом «ЭРИКСИН» Вы будете получать все необходимые для лечения Вашего заболевания медикаменты. Обо всех изменениях в состоянии Вашего здоровья, независимо от того, связаны они или нет с приемом препарата, необходимо сообщать доктору. Наблюдающий Вас доктор может представить Вам всю необходимую информацию. В том случае, если Вы захотите выйти из исследования, то, после оценки Вашего состояния, Вы сможете сделать это без последствий для здоровья.

Оценка действия и неудобства:

Во время лечения Вы будете находиться под постоянным наблюдением врача и, при появлении опасных для Вашего здоровья или плохо переносимых побочных действий препарат будет отменен. Все вопросы, касающиеся исследования, вы можете выяснить у наблюдающего Вас доктора. Ваше решение принять участие в исследовании является строго добровольным. В любое время Вы имеете право выйти из исследования.

Проведение исследования:

После проведения обследования для того, чтобы оценить состояние Вашего здоровья и решить, возможно ли Ваше участие в исследовании в соответствии с требованиями протокола, Вам будет предложено дать письменное согласие на участие в данном исследовании. В случае получения Вашего согласия Доктор задаст Вам несколько вопросов, которые касаются Вашего общего состояния и истории настоящего заболевания, проведет осмотр, затем Вам будет проведен ряд дополнительных исследований в зависимости от заболевания. Вам будет необходимо сдать

- общий анализ крови;
- Определение фибриногена крови;
- кровь для проведения иммунологических исследований.

Если доктор сочтет возможным Ваше дальнейшее участие в исследовании, Вам будет назначен препарат в соответствии с протоколом исследования.

Обо всех изменениях в состоянии Вашего здоровья, независимо от того, связаны они или нет с приемом препарата, необходимо сообщать доктору. Обязательно регистрируйте все

побочные эффекты и любые изменения Вашего состояния вне зависимости от приема препарата.

Контактные телефоны:

В случае возникновения каких-либо нежелательных явлений после приема препарата или вне зависимости от его применения Вы должны немедленно сообщить доктору:

Имя _____ Номер телефона _____

Конфиденциальность:

Ваше участие в исследовании будет строго конфиденциальным. В то же время в соответствии с международными правилами исследователь будет обязан представлять первичную медицинскую документацию авторам препарата и контролирующим специалистам государственных регулирующих органов для контроля за полнотой и точностью внесения данных.

Права:

Участие в этом исследовании является строго добровольным. Вы имеете право отказаться принимать в нем участие или выйти из него в любое время в случае Вашего пожелания. Ваше решение не будет отражаться на уровне Вашего медицинского обслуживания в настоящее время и в будущем. Вы можете быть исключены из исследования, если, по мнению Вашего доктора на это есть причины. Вам будет представлена своевременно вся новая информация о препарате, которая может появиться в ходе исследования. Если у Вас имеются вопросы о Вашем участии в исследовании и Ваших правах, Вы можете позвонить доктору _____ по телефону _____

Приложение 3 к протоколу клинического исследования

**ОТКРЫТОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И
ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА «ЭРИКСИН» (свободные аминокислоты,
низкомолекулярные пептиды, микроэлементы) раствор для инъекций 1%-1 мл,
производства
ООО «NAMANGAN PHARM PLANT», УЗБЕКИСТАН**

Клиническая база: *Ташкентская Медицинская Академия*

Форма информированного согласия пациента на участие в клинических исследованиях

Я, нижеподписавшийся _____

(Фамилия, имя)

(серия и номер паспорта)

проживающий по адресу _____

основываясь на информации, полученной из текста письменного информированного согласия и от лечащего врача **добровольно выражаю согласие на участие в данном исследовании.**

Я имел возможность задать врачу вопросы по всем аспектам исследования.

Получив разъяснения, я полностью согласен сотрудничать с лечащим врачом и немедленно информировать его о любых нарушениях моего самочувствия.

Я подробно информирован о своих правах и обязанностях и знаю, что в любой момент могу прекратить участие в данном исследовании без объяснения причин, и это не отразится на моем дальнейшем медицинском обслуживании.

Я знаю, что сведения о моем участии в исследовании остаются строго конфиденциальными

Я согласен с тем, что результаты исследования могут обсуждаться лицами, которые проводят исследование, могут быть переданы лицам, ответственным за исследование, а также представителям государственных структур.

(Подпись врача-исследователя)

(Ф.И.О.)

(Подпись свидетеля)

(Ф.И.О.)

«Прочитал и согласен»

Дата « ____ » _____ 20 ____ г.

(Подпись пациента)

**«NAMANGAN PHARM PLANT» МЧЖ КОРХОНАСИНИНГ
«ЭРИКСИН» (эркин аминокислоталар, қуйи молекуляр пептидлар, микроэлементлар)
ИНЪЕКЦИЯ УЧУН ЭРИТМА 1%-1 мл ПРЕПАРАТИНИНГ КЛИНИК
САМАРАДОРЛИГИ ВА ЎЗЛАШТИРА ОЛИНИШИНИ ЎРГАНИШ ЮЗАСИДАН
ОЧИҚ РАНДОМИЗАЦИЯЛАНГАН КЛИНИК ТАДҚИҚОТ**

Клиник база: Тошкент Тиббиёт Академияси

ПАЦИЕНТ УЧУН МАЪЛУМОТ

Тадқиқотлар мазмуни:

Сизга «Эриксин» инъекция учун эритма тайёрлаш учун лиофилизация қилинган кукун эритувчи билан тўпламда. препаратини ўрганиш буйича тиббий илмий тадқиқотда қатнашиш таклиф қилинади.

Илтимос ушбу маълумотни диққат билан ўқинг!

Сизга препаратни клиник тадқиқотида иштирок этиш таклиф қилинмоқда. Ушбу тадқиқотда иштирок этиш ихтиерий.

Сиз тадқиқот мақсадлари, сизнинг маълумотларингиз қандай қўлланилиши тўғрисида, тадқиқотнинг тартиблари ва тадқиқотда иштирок этишингиз билан юзага келувчи хавф, фойда ва ноқулайликлар билан танишиб чиқишингиз лозим.

Қарор қабул қилишга шўшилманг. Илтимос ушбу ҳужжатни диққат билан ўқинг. Агар ҳоҳласангиз даволовчи шифокорингиз билан тадқиқотда иштирок этишни муҳокама қилинг.

Агар сиз купроқ маълумот олмоқчи булсангиз ёки сизга нимадир тушунарсиз бўлса тадқиқотчи шифокорга сизни қизиқтирувчи саволларни беринг.

Қарор қабул қилишдан олдин оилангиз дустларингиз билан маслаҳатлашинг, шўшилманг. Тадқиқотда иштирок этиш стандарт тиббий ёрдамнинг бир қисми эмас.

Тадқиқотда иштирок этиш ихтиерий. Тадқиқотда иштирок этасизми йўқми буни фақат ўзингиз ҳал қиласиз. Агар сиз тадқиқотда қатнашишга қарор қилсангиз сизга маълумотлар варақасини ва розилик шаклига имзо қўйишингизни сўрашади.

Агар сиз тадқиқотдан чиқишни ҳоҳласангиз ҳоҳлаган пайтингиз сабабини тушунтирмасдан эркин чиқиб кетишингиз мумкин. Сизни тадқиқотдан чиқиб кетиш ёки қатнашмаслик ҳақидаги қарорингиздан сизга кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг сифатига ёки қабул қилаётган препаратларингизни танловига таъсир кўрсатмайди.

Тадқиқот давомида препаратни инсон организмга таъсирининг янги турлари аниқланиши мумкин, хусусан илгари маълум бўлмаган ножўя таъсирлар. Бундай ҳолатда сизга янгиланган маълумотлар тақдим этилади ва сиз тадқиқотда иштирок этишни давом эттиришингиз тўғрисидаги қарорингизни шўзгартиришингиз мумкин.

Препаратнинг савдо номи: Эриксин

Дори шакли: Инъекция учун 1% эритма.

Таркиби:

Таъсир этувчи модда: Эриксин (эркин аминокислоталар, пастмолекуляр пептидлар, ҳамда микроэлементлар).

Ёрдамчи воситалар: инъекция учун сув.

Таърифи: Ўзига хос ҳидли ёрқин-жигарранг ёки сарғиш жигарранг тусли шаффоф суюқлик

Фармакотерапевтик гуруҳи: Иммуномодулятор ва биостимулятор восита.

Код АТХ:

Фармакологик хусусиятлари.

Препарат иммуномодулятор ва биостимулятор восита ҳисобланади. Иммуно танқислиги ҳолатларида ва аутоиммун жараёнларида иммунитетнинг Т-тизимининг: микдорий ва функционал кўрсаткичларини меъёрлаштиради: Т-лимфоцитлар ва уларнинг субпопуляциялари, фагоцитозни кучайтиради; антителаларнинг синтезини ингибиция қилиб, В-хужайрасига билвосита таъсир қилади; инфекция агентларга (вируслар, бактериялар) қарши иммуно жавобни рағбатлантиради, уларнинг элиминацияси жараёнини кучайтиради. Рептилиннинг клиник самарадорлиги беморларнинг умумий ҳолатини яхшиланиши, ҳаётий тонусни ошириши, яллиғланиш ўзгаришларининг яққоллигини пасайиши, патологик жараёнларнинг фаоллигини ифодаловчи лаборатория ва биокимёвий кўрсаткичларининг яхшиланиши, соғайиш муддатларини қисқариши билан намоён бўлади.

Қўлланилиши.

Катталарда иммунотанқислик билан бирга кечувчи касалликларда, ҳамда асосида аутоиммун характер бўлган, шу жумладан сурункали вирусли гепатитларда, бруцеллезда, ўпканинг сурункали обструктив касалликларида, ўпка туберкулезида, ревматоид артритда, аёлларда кичик чанок аъзоларининг сурункали яллиғланиш касалликларида, цитомегаловирус ва бошқа TORCH-инфекциялар билан инфекцияланганларда базис даволаш фонида қўлланади.

Қўллаш усули ва дозалари.

Препаратни вена ичига аста-секин 1-2 мл аутоқон билан қуйидаги схема бўйича буюрилади: 1-куни - 0,5 мл дан, кунига 2 марта, 2-куни - 0,7 мл дан кунига 2 марта, 3-кундан 10 кунгача - 1,0 мл дан кунига 2 марта, 11 дан 12 кунгача - 1,5 мл дан кунига 2 марта, 13 дан даволаш тугагунча - 1,0 мл дан кунига 2 марта.

Инъекциялар орасидаги интервал 10-12 соат. Даволаш курси 30 кундан кам эмас.

Ножўятаъсирлари.

Препарат вена ичига юборилгандан кейин биринчи минутада беморларнинг оғизда специфик ҳидни ҳисқилиш, даволашнинг ўзига хослиги бўлиб ҳисобланади.

Даволашнинг бошида (биринчи 2 ҳафтасида) препарат юборилганидан кейин кам ҳолларда: қизиш, кўкракда қисилиш ҳисси, юзни, бармоқларни қизариши, бош оғриги, тахикардия бўлиши мумкин. Кўрсатилган белгилар бир неча минут давомида мустақил ўтиб кетади ва кўшимча терапевтик аралашувларни талаб қилмайди. Шикастланиш ўчоғида оғриқ ва/ёки экссудатив компонентни ҳамда препаратнинг патогенетик таъсири билан боғлиқ аллергия белгиларни терапевтик аралашувни талаб қилмайдиган кучайиши кузатилиши мумкин. Бундай ҳолларда иситмани туширувчи воситаларни ишлатиш мумкин. Препарат тери остига тушганида гиперемия, шиш ва оғриқ билан бўлган маҳаллий яллиғланиш реакцияси ривожланиши мумкин, улар мустақил ёки симптоматик даволаш таъсирида 24-36 соатдан кейин ўтиб кетади.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар.

Иммуно танқислиги бўлмаглигида, жигарнинг оғир ўткир бузилишларида, ўткир ва сурункали буйрак етишмовчилигида, 18 дан кичик ёшда, препаратни шахсий ўзлаштира олмасликда қўлаш мумкин эмас.

Беморларни тадқиқотга киритилиши:

КОНФИДЕНЦИАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кўрик ва текширувлардан сўнг, агар Сизнинг аҳволингиз имкон берса, Сиз ушбу клиник тадқиқотга киритиласиз, Сизга одатдаги даволанишга қўшимча равишда **ЭРИКСИН** препаратини олиш имконияти таклиф этилади.

Тадқиқодларда бўлиши мумкин бўлган фойдалар:

Сизнинг бу тадқиқодларда иштирокингиз давомида Сизга касалликни келиб чиқишини тезроқ бартараф қилиши мумкин бўлган препарат қабул қилиш шароити яратилади. Лекин бу препаратни қабул кафолат берилмайди. Агар шифокорингиз бу препаратни таъсирини кам деб ҳисобласа, Сиз бошқа машхур дори воситалари ёрдамида оддий, стандарт даволашга утказиласиз. Бу тадқиқодлардан келиб чикувчи маълумотлар Сиз ва сизга ухшаш касаллик билан касалланган беморларга ёрдам беради.

Йўлдош (воситалар билан) даволаш:

ЭРИКСИН препарати билан бир қаторда Сизнинг касаллигингизни даволаш учун барча зарур дориларни оласиз. Соғлигингизни барча ўзгаришлари хусусида, улар препаратни қабул қилиш билан боғлиқ ёки боғлиқ эмаслигидан қатъий назар, шифокорга хабар бериш лозим. Сизни олиб бораётган шифокор Сизга барча зарур маълумотни тақдим этади.

Агар сиз тадқиқотдан чиқишни хоҳласангиз, унда Сизнинг соғлигингиз баҳолангандан сўнг, Сиз бу ишни соғлиқ учун ҳеч қандай асоратсиз қилишингиз мумкин.

Таъсирни баҳолаш ва ноқулайликлар: Даволаниш вақтида Сиз шифокорнинг доимий кузатуви остида бўласиз ва соғлигингиз учун ҳафвли бўлган ёки ёмон ўзлаштириллаган ножўя таъсирлар пайдо бўлганда препарат бекор қилинади. Тадқиқотга оид барча масалаларни Сизни кузатаётган шифокордан аниқлаб олишингиз мумкин. Сизни тадқиқотда иштирок этиш учун бир қарорга қилишингиз мутлақо кўнгиллидир. Сиз исталган вақтда тадқиқотдан чиқиш ҳуқуқига эгасиз.

Тадқиқотни ўтказиш:

Соғлигингизни ҳолатини баҳолаш ва протоколнинг талабларига мувофиқ тадқиқотда Сизнинг иштирокингиз мумкинлигини ҳал этиш учун текширувлар ўтказилгандан сўнг, Сизга Ушбу тадқиқотда иштирок этишга ёзма розилик бериш таклиф этилади.

Сизнинг розилигингиз олингандан сўнг шифокор Сизга умумий ҳолатингиз ва Ушбу касалликнинг тарихига тааллуқли бир нечта савол беради. Сизни кўрувдан ўтказди, сўнгра Сизга касалликнинг характерига қараб, қатор қўимча тадқиқотлар ўтказилади.

Агар шифокор тадқиқотда Сизнинг кейинги иштирокингизни мумкин деб ҳисобласа, Сизга тадқиқот протоколига мувофиқ препарат буюрилади. Соғлигингизни барча ўзгаришлари тўғрисида, улар препаратни қабул қилиш билан боғлиқ ёки йўқлигидан қатъий назар, шифокорга хабар бериш лозим. Препаратни қабул қилишдан қатъий назар, барча ножўя таъсирлар ва соғлигингизни ҳар қандай ўзгаришларини албатта қайд этинг.

Контакт телефонлар:

препаратни қабул қилингандан сўнг ёки уни қўллаш билан боғлиқ бўлмаган қандайдир ножўя таъсирлар рўй берганда, зудлик билан шифокорга хабар беринг:

Исми _____ тел _____

Конфиденциаллик:

тадқиқотдаги Сизнинг иштирокингиз мутлақо махфийдир. Айни вақтда халқаро қоидаларга мувофиқ тадқиқотчи препаратнинг муаллифларига ва маълумотларни тўлиқлиги ва аниқ ўтказилишини назорат қилиш учун Давлат бошқарув органларининг назорат қилувчи мутахассисларига бирламчи тиббий ҳужжатларни тақдим этиши лозим.

Беморларнинг ҳуқуқи:

Бу тадқиқотда иштирок этиш мутлақо кўнгиллидир. Сиз ундан хоҳшингизга кўра исталган вақтда воз кечиш ёки унда иштирок этишни рад этиш ҳуқуқига эгасиз. Сизнинг қарорингиз

хозирги вақтда ва келгусида Сизга кўрсатиладиган тиббий хизмат даражасига таъсир этмайди. Сиз агарда шифокорингизни фикрига кўра бунга турли сабаблар бўлса, тадқиқотдан чиқарилишингиз мумкин. Препарат тўғрисидаги, тадқиқот давомида пайдо бўлиши мумкин бўлган барча янги маълумотлар Сизга ўз вақтида тақдим этилади. Агар Сизда, Сизнинг тадқиқотдаги иштирокингиз ва ҳуқуқингиз тўғрисида саволлар туғилса, Сиз шифокор _____ га _____ рақамли телефон орқали кўнғироқ қилишингиз мумкин.

Клиник тадқиқот протоколига 3-илова

**«NAMANGAN PHARM PLANT», МЧЖ КОРХОНАСИНИНГ
«ЭРИКСИН» (эркин аминокислоталар, қуйи молекуляр пептидлар, микроэлементлар)
ИНЪЕКЦИЯ УЧУН ЭРИТМА 1%-1 мл ПРЕПАРАТИНИНГ КЛИНИК
САМАРАДОРЛИГИ ВА ЎЗЛАШТИРА ОЛИНИШИНИ ЎРГАНИШ ЮЗАСИДАН
ОЧИҚ РАНДОМИЗАЦИЯЛАНГАН КЛИНИК ТАДҚИҚОТ**

Клиник база: Тошкент Тиббиёт Академияси

Пациентларни клиник тадқиқотларда иштирок этиш розилиги шакли

Мен _____
(Фамилиясивасми)

(паспорт рақамивасерияси)

Манзилда истиқомат қиламан ва ёзма маълумот матнидан ва даволовчи шифокордан олинган маълумотларга асосланиб, ушбу тадқиқотда иштирок этишга ўз хошим билан розилик бераман.

Мен шифокорга тадқиқотнинг барча аспектлари юзасидан саволлар бериш имконига эга бўлдим.

Барчасига аниқлик киритилгандан сўнг, мен даволовчи шифокор билан ҳамкорлик қилишга ва ахволим ва кайфиятимдаги харқандай ўзгаришлар тўғрисида унга хабар беришга розиман.

Мен ўзимнинг ҳуқуқларим ва мажбуриятларим тўғрисида батафсил маълумот олдим ва ушбу тадқиқотда иштирок этишни, сабабларини тушунтирмасдан ҳам исталган вақтда тўхтатишим мумкин ва бу менга кейинги тиббий хизмат кўрсатилишида акс этмайди.

Мен биламанки, менингда тадқиқотдаги иштироким мутлақо конфиденциалдир.

Мен, тадқиқот натижаларини, тадқиқот ўтказётган шахслар томонидан муҳокама этилиши, тадқиқотга масъул шахсларга ҳамда, Давлат органлари вакилларига берилишига розиман.

(имзоси)

(Ф.И.О.)

(Гувоҳнинг имзоси)

(Ф.И.О.)

«Ўқиб чиқдим ва розиман»

Сана « ____ » _____ 20 ____ й.

Пациентнинг имзоси