| **Наименование исследования** | Проспективное, многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое клиническое исследование в параллельных группах, по эффективности и безопасности препарата Мастодинон®, содержащего *Vitex agnus-castus*, в дозировке 40 капель внутрь до завтрака в течение 4 недель для лечения постменопаузального синдрома, сопровождающегося приливами. |
| --- | --- |
| **Код исследования** | 666-777 |
| **Спонсор** | Sauron’s Eye Ltd. and Bruce Willis Group |
| **Исследуемый препарат** | Мастодинон® |
| Препарат сравнения | Плацебо |
| **Фаза клинического исследования** | III |
| **Планируемая продолжительность исследования** | 4 недели.  Общий период набора – 3 месяца |
| **Планируемое количество исследовательских центров** | до 5 |
| **Планируемое количество субъектов в исследовании** | В исследование планируется включить (рандомизировать) 52 пациента (по 26 пациентов в каждую группу) с учетом возможного досрочного выбывания 10%. Минимально достаточное для статистического анализа количество пациентов – 46, по 23 пациента в каждую из групп лечения, закончивших исследование по Протоколу. |
| **Способ применения** | По 40 капель внутрь до завтрака в течение 4 недель. |
| **Цель исследования** | Целью данного исследования является оценка превосходящей терапевтической эффективности и безопасности препарата Мастодинон® и плацебо при лечении постменопаузального синдрома, сопровождающегося приливами. |
| **Задачи исследования** | * Основная задача   + Изучение превосходящей терапевтической эффективности препарата Мастодинон® и плацебо при лечении постменопаузального синдрома, сопровождающегося приливами, оцениваемыми по количеству приливов в сутки. * Дополнительные задачи * Оценка общей длительности периодов приливов в течение суток; * Оценка доли случаев, в которых снижение суммы баллов по опроснику Куппермана составило 25% и более по сравнению с исходной суммой баллов на визите 1 (День 0); * Оценка степени снижения систолического и диастолического артериального давления по сравнению с исходными значениями; * Изучение безопасности препарата Мастодинон® и плацебо при лечении постменопаузального синдрома, сопровождающегося приливами: оценка нежелательных явлений в группах лечения; сравнение частоты нежелательных явлений в группах лечения. |
| **Методология исследования** | **Дизайн исследования**  Рандомизированное, плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, параллельное  **Периоды исследования:**  I. Скрининг + рандомизация:  Визит 1 (День 0)  II. Контроль эффективности терапии:  Визит 2 (День 29)  **Визит 1 (День 0):**  Участие пациента в исследовании начинается с момента подписания им формы информированного согласия.  Для решения вопроса о включении пациента в исследование, используются данные следующих обследований:   * Демографические данные (дата рождения, возраст); * Антропометрические показатели (вес, рост, пол); * Сбор анамнеза; * Регистрация сопутствующей терапии; * Оценка критериев включения/ невключения; * Измерение температуры тела; * Физикальный осмотр (в т.ч. осмотр гинекологом); * Оценка основных показателей жизнедеятельности (ЧСС, ЧДД, АД); * Экспресс-тест мочи на беременность (кроме женщин с длительностью периода менопаузы более 2 лет); * Заполнение опросника по количеству и интенсивности приливов в сутки; * Заполнение клинического опросника - менопаузального индекса Куппермана; * Рандомизация.   После проведения скрининговых обследований, в тот же день, пациенты, которые соответствуют всем критериям включения/невключения, будут рандомизированы в одну из групп терапии: Мастодинон®, или плацебо. Группа будет определяться с помощью рандомизации (в соотношении 1:1). Пациентам выдается терапия.  Пациенты принимают препарат по схеме 40 капель до завтрака в течение 28 дней.  **Визит 2 (День 29):**  Визит 2 проводится в день 29, пациент должен явиться в исследовательский центр и принести неиспользованный препарат.  Процедуры на визите 2 для пациентов обеих групп:   * Сбор жалоб, актуализация анамнеза; * Регистрация сопутствующей терапии; * Измерение температуры тела; * Физикальный осмотр (в т.ч. осмотр гинекологом); * Оценка основных показателей жизнедеятельности(ЧСС, ЧДД, АД); * Заполнение опросника по количеству и интенсивности приливов в сутки; * Заполнение клинического опросника - менопаузального индекса Куппермана; * Оценка нежелательных явлений; * Оценка критериев исключения; * Оценка приверженности процедурам исследования (комплаентность в отношении приема препаратов исследования).   В случае, когда симптомы заболевания будут сохраняться/ухудшатся к последнему дню терапии, дальнейшее лечение будет проводиться в соответствии со стандартами терапии лечебного учреждения, в котором проводится исследование.  **Внеплановые визиты**  Внеплановые визиты будут проводиться по мере необходимости, например, при ухудшении течения заболевания, развитии НЯ или в случае непереносимости терапии препаратом. При проведении внепланового визита независимо от его причины исследователем выполняются следующие процедуры и заполняются соответствующие страницы эИРК (Внеплановый визит):   * Физикальное обследование (включая местный осмотр); * Физикальный осмотр (в т.ч. осмотр гинекологом); * Измерение температуры тела; * Измерение основных показателей жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); * Оценка НЯ; * Оценка сопутствующей терапии.   При наличии показаний может быть дополнительно выполнена любая из процедур исследования по решению Главного исследователя. |
| **Основные параметры оценки эффективности и безопасности** | **Первичная конечная точка:**  Количество приливов в течение 24 часов.  **Вторичные конечные точки:**   1. Общая длительность периодов приливов в течение 24-х часов (в минутах). 2. Доля случаев, в которых снижение суммы баллов по опроснику Куппермана составило 25% и более по сравнению с исходной суммой баллов на визите 1. 3. Снижение систолического и диастолического артериального давления по сравнению с исходными значениями в мм рт.ст.   **Прилив** — это транзиторный эпизод вазомоторных реакций, характеризующийся резким притоком тепла к лицу и к верхней половине тела (шея, руки, грудь), который может сопровождаться кратковременным подъемом центральной температуры тела, испариной, потоотделением и заканчиваться ознобом.  **Индекс Куппермана**  Индекс Куппермана представляет собой комплексный опросник, разработанный для оценки интенсивности климактерического синдрома у женщин. Этот инструмент позволяет выявить степень выраженности симптомов, связанных с менопаузой.  Индекс Куппермана оценивает наличия и выраженности вегетативных, метаболических и психоэмоциональных симптомов по шкале:  1 = симптом отсутствуют;  2 = выраженность симптома незначительна;  3 = умеренная выраженность симптома;  4 = значительная выраженность симптома.  Индекс Куппермана заполняется врачом-исследователем, на основании жалоб пациента и объективного осмотра. Врач-исследователь суммирует баллы, соответствующие каждому симптому для получения общей суммы баллов индекса Куппермана. Исходная общая сумма баллов по индексу Куппермана будет оценена на визит 1 (день 0) исследования. На визите 2 (день 29) индекс оценивается для определения эффективности проводимой терапии в обеих группах.  **Параметры безопасности:**   * Общая частота нежелательных реакций (лекарственных нежелательных явлений). * Частота нежелательных реакций, стратифицированных по типам. * Число/доля пациентов, у которых не удалось оценить клинические результаты лечения в связи с нежелательными реакциями.   Описание нежелательных явлений будет представлено согласно следующей схеме:   * описание нежелательного явления; * тяжесть проявления; * длительность; * наличие связи с исследуемым препаратом; * исход.   Кодировка нежелательных явлений будет произведена в соответствии со словарем медицинских терминов для регуляторных целей MedDRA. |
| **Критерии включения** | Пациенты, отвечающие всем критериям включения, будут включены в исследование:   1. Добровольно подписанное пациентом Информированное согласие на участие в исследовании. 2. Женщины в возрасте от 40 до 60 лет включительно. 3. Наличие диагноза постменопаузального синдрома, сопровождающегося приливами, подтвержденного при осмотре гинекологом не более 3 месяцев до исследования. 4. Отрицательный результат теста на беременность (кроме женщин с длительностью периода менопаузы более 2 лет). 5. Способность понять предоставленную информацию о клиническом исследовании, готовность к соблюдению требований протокола исследования, способность самостоятельно применять препараты исследования и оценивать симптомы с помощью опросников по протоколу. |
| **Критерии невключения** | Пациенты, имеющие хотя бы один критерий, представленный ниже, не будут включены в исследование:   1. Прием эстроген-/прогестерон-содержащих препаратов в течение 6 месяцев до исследования; 2. Применение глюкокортикостероидов в течение 30 дней до начала исследования и/или планы по применению глюкокортикостероидов в ходе исследования; 3. Изменение гипотензивной терапии в течение последних 3 месяцев (в т.ч. назначение бета-блокаторов); 4. Невозможность отмены на период исследования других лекарственных препаратов, способных повлиять на результат настоящего исследования, например, других гомеопатических средств, и/или средств “народной терапии”, либо прием которых несовместим с терапией исследования; 5. Тяжелое сердечно-сосудистое заболевание или неврологическое заболевание, которое, по мнению врача, не позволяет принять участия в исследовании, в частности:    1. тяжелая (стадия IV классификации Канадского Сердечно-Сосудистого Общества (Canadian Cardiovascular Society)) или нестабильная стенокардия;    2. декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность ( IV степень по NYHA);    3. инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев;    4. неконтролируемая артериальная гипертензия с систолическим АД > 180 мм рт.ст и/или диастолическим АД > 115 мм рт.ст.    5. перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев. 6. Пациенты, участвующие в других клинических исследованиях лекарственных средств на момент Визита скрининга либо участвовавшие в них в течение 30 дней до Визита скрининга; 7. Пациенты, перенесшие хирургическую операцию в течение 30 дней до Визита скрининга и пациенты, у которых в ходе исследования (до завершения Визита последующего наблюдения) планируется проведение хирургических операций, включая диагностические процедуры, или пребывание в стационаре; 8. Известная или подозреваемая наркотическая/алкогольная зависимость; 9. Предполагаемая низкая приверженность пациента лечению или неспособность выполнять процедуры и соблюдать ограничения согласно протоколу исследования (например, вследствие психических заболеваний); 10. Любые заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, ЖКТ, эндокринной и нервной системы или любые другие состояния/заболевания, которые по мнению исследователя могут сделать участие в исследовании небезопасным для пациента. |
| **Критерии исключения** | Участие пациента в исследовании может быть прекращено преждевременно по следующим причинам:   1. Отрицательная динамика заболевания, требующая, по мнению гинеколога, незамедлительного начала приема гормональных препаратов. 2. Этический комитет, регуляторные инстанции или Спонсор по любым причинам прекращают исследование или участие в исследовании данного клинического центра; 3. Исследователем принято решение, что пациента необходимо исключить в интересах самого пациента; 4. Отзыв информированного согласия (нежелание пациента продолжать участие в исследовании); 5. Серьезное отклонение от протокола исследования; 6. Индивидуальная непереносимость препаратов исследования; 7. У пациента возникло клинически значимое нежелательное явление или серьезное нежелательное явление; 8. Пациент не соблюдает правила участия в исследовании; 9. Ошибочное включение (например, пациент был включен с нарушением критериев включения/невключения протокола); 10. Соответствие пациента критериям невключения во время проведения исследования; 11. Пациент получает/нуждается в дополнительном лечении, которое может повлиять на результат исследования или безопасность пациента; 12. Иные состояния или события, требующие, по мнению врача-исследователя, исключения пациента из исследования. |
| **Статистическое обоснование количества субъектов в исследовании** | Статистической целью настоящего исследования является доказательство превосходства.  Для оценки превосходства препарата используем односторонний t-тест.  В качестве исходных параметров были взяты следующие значения:   * И работы [1] следует, что уменьшение приливов в сутки составляет от 3.42 до 4.2 (среднее значение 4) * Граница не меньшей эффективности δ = -2. * Из данных работ [1] также следует, что стандартное отклонение для снижения по количества приливов в сутки вне зависимости от возраста и группы (T/R) составляет приблизительно от 2.38 до 2.58 (среднее σ = 2.4). * Односторонняя величина ошибки I рода (α) составляет 0.025; мощность: 80%. * Основная статистическая гипотеза при использовании одностороннего ДИ:   H0: μT - μR ≥ δ  H1: μT - μR < δ  Используем функцию epi.sssupc из пакета epiR (версия 2.0.67) в статистической программе R (версия 4.3.1) для оценки объема выборки. Учтем, что для δ < 0 и меняем местами treat и control для получения правильного. Далее представлен код  epi.sssupc(  treat = 6,  control = 2,  sigma = 2.4,  delta = 2,  n = NA,  r = 1,  alpha = 0.025,  power = 0.8  )  ## n.total n.treat n.control delta power  ## 1 46 23 23 2 0.8  Таким образом, получено, что минимально необходимый объем выборки для проведения исследования равен 46 (по 23 пациенту в каждую группу). С учетом 10% выбываемости, объем выборки составит 52 пациента (по 26 пациенту в каждую группу).  Список литературы, использованной для статистического обоснования количества субъектов в исследовании:   1. Abbaspoor, Zahra. (2011). Effect of Vitex agnus-castus on Menopausal Early Symptoms in Postmenopausal Women: A Randomized, Double Blind, Placebo – Controlled Study. British Journal of Medicine and Medical Research. 1. 132-140. 10.9734/BJMMR/2011/163. 2. Wetzel, W. (2007). Alternative and complementary therapy. In: Lowdermilk DL, Perry SE, eds. Maternity and Women's Health. Philadelphia, PA, Mosby Elsevier, 85. 3. Keenan, N.L., Mark, S., Fugh-Berman, A., Browne, D., Kaczmarczyk, J., Hunter C. (2003). Severity of menopausal symptoms and use of both conventional and complementary/alternative therapies. Menopause,10, 507-515. 4. Newton, K.M., Buist, D.S., Keenan, N.L., Anderson, L.A., LaCroix, A.Z. (2002). Use of alternative therapies for menopause symptoms: results of a population-based survey. Obstet Gynecol., 100, 18-25. |