**Статистический отчет**

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.

666-777

21.01.2024

Sauron’s Eye Ltd. and Bruce Willis Group

**CONFIDENTIAL**

**1. Титульная страница**

# **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.

**Наименование исследуемого препарата:** Мастодинон®, капли для приема внутрь

**Продолжительность исследования**: 4 недели

**Спонсор:** Sauron’s Eye Ltd. and Bruce Willis Group

**Протокол:** 666-777

**Фаза исследования:** III фаза

**Дата проведения исследования:** 12.09.2023 - 12.12.2023

Исследование, включая архивирование основных документов по исследованию, выполнено в соответствии с правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийский экономической комиссией

**Дата отчета:** 21.01.2024

# 

# 

# 

# 

**1. Введение**

Постменопаузальный синдром с приливами является распространенным явлением у женщин после менопаузы. Приливы могут влиять на качество жизни и часто становятся причиной обращения к врачу. Приливы представляют внезапное ощущение тепла в верхней части тела, которое обычно распространяется наиболее интенсивно на лицо, шею и грудь. При этом кожа может покраснеть. Вот несколько общих фактов:

* **Распространенность:** Большинство женщин (около 75-85%) испытывают приливы во время постменопаузы.
* **Длительность симптомов:** Приливы могут продолжаться в течение нескольких лет после установления менопаузы.
* **Интенсивность:** Симптомы могут варьировать от легких до тяжелых, влияя на ежедневную активность и сон.
* **Влияние на качество жизни:** Приливы могут существенно повлиять на физическое и эмоциональное благополучие женщин.

Существующая терапия для лечения постменопаузального синдрома с приливами:

1. **Гормональная терапия:** Пациентам может быть предложена гормональная заместительная терапия для компенсации снижения уровня эстрогенов.
2. **Изменения в образе жизни:** Регулярные физические упражнения, здоровое питание и управление стрессом могут снизить частоту и интенсивность приливов.
3. **Препараты без гормонов:** Некоторые женщины предпочитают использовать альтернативные методы, такие как препараты без гормонов или натуральные средства.

Некоторым женщинам нельзя применять гормональную терапию, поэтому разрабатываются альтернативные лекарственные препараты, которые могли бы улучшить качество жизни женщин в постменопаузальный период с приливами.

**1.1 Терапевтическая зона препарата**

Мастодинон®, капли для приема внутрь планируется использовать в гинекологической терапевтической зоне

**1.2 Ключевые особенности клинического исследования**

Точки оценки эффективности и безопасности:

Оценка эффективности проводилась путем сравнения количества приливов в 2 группах (контрольная группа и группа плацебо) до начала приема препарата и после терапии

Безопасность терапии оценивалась путем сравнения показателей EGC, VIT(АД, ЧСС, ЧДД), АОК до начала приема терапии и после

Количество субъектов - 52

Данное исследование было направлено на расширение показаний для применения препарата **Мастодинон®**. Согласно справочнику VIDAL в настоящее время показания препарата не включают постменопаузальный синдром, в частности, сопровождающийся приливами. По данным литературы (Abaspoor Z., 2011) аналог данного препарата Vitex agnus-castus был ранее успешно применен для лечения постменопаузального синдрома. В представленном исследовании предлагается расширение целевой возрастной группы по сравнению с Vitex agnus-castus с 45-60 лет до 40-60 лет.

**2. Цели и задачи исследования**

Целью данного исследования является оценка превосходящей терапевтической эффективности и безопасности препарата Мастодинон®, капли для приема внутрь, и плацебо при лечении постменопаузального синдрома, сопровождающегося приливами

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®, капли для приема внутрь, и плацебо при лечении постменопаузального синдрома, сопровождающегося приливами: оценка нежелательных явлений в группах лечения; сравнение частоты нежелательных явлений в группах лечения.

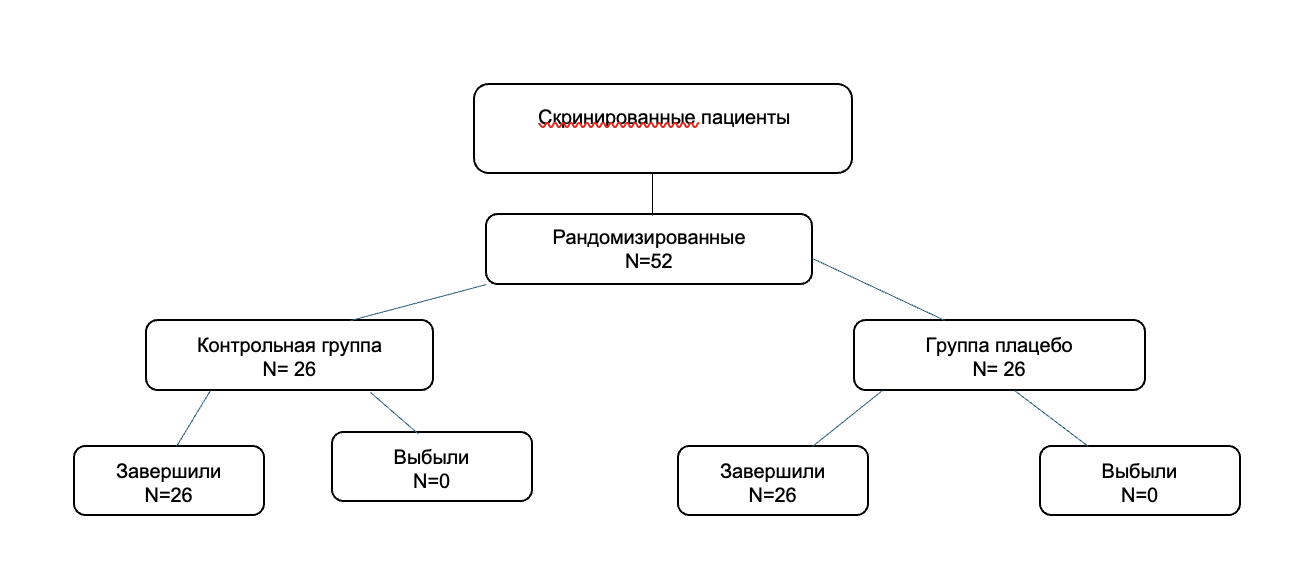
**3. План исследования**

**3.1 Описание дизайна**

Описание дизайна:

Проспективное, многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое клиническое исследование в параллельных группах

Графическая схема-репрезентация



Графическое распределение процедур по визита

|  | День исследования | | |
| --- | --- | --- | --- |
| Измеряемые показатели/Обследование | Скрининг (Визит 1 (0 День) | Лечение (2-28 дни) | Визит 2 (29 день) |
| Информированное согласие | х |  | х |
| Проверка соответствия критериям включения/невключения | х |  | х |
| Тест на беременность | х |  | х |
| Сбор медицинского анамнеза | х |  | х |
| Регистрация сопутствующей терапии | х |  | х |
| Рост | х |  | х |
| Вес | х |  | х |
| Возраст | х |  | х |
| Температура тела | х |  | х |
| Физикальный осмотр (в т.ч. осмотр гинекологом) | х |  | х |
| Опросник количества и интенсивности приливов | х |  | х |
| Клинический опросник - менопаузальной индекс Куппермана; | х |  | х |
| Оценка НЯ |  |  | х |
| Оценка критериев исключения |  |  | х |
| AOK | х |  | х |
| ECG | х |  | х |
| VIT (ЧСС, АД, ЧДД | х |  | х |

**3.2 Обоснование дизайна исследования, в том числе выборка контрольных групп:**

Данное исследование проводится в параллельных группах, поскольку такой дизайн исследования минимизирует риск эффекта переноса: одна группа никак не влияет на другую.

**3.3 Лечение**

**3.3.1 Описание исследуемого препарата**

**Активное вещество:**

100 г препарата содержит: Vitex agnus castus (Agnus castus) D1 20 г; Caulophyllum thalictroides D4 10 г; Cyclamen europaeum (Cyclamen) D4 10 г; Strychnos ignatii (Ignatia) D6 10 г; Iris versicolor (Iris) D2 20 г; Lilium lancifolium (Lilium tigrinum) D3 10 г

**Вспомогательные вещества:**

Этанол 47,0 – 53,0 % (в объемном отношении).

**Описание:**

Мастодинон® - растительный негормональный препарат

В качестве исследуемого препарата было использовано плацебо для оценки фактической эффективности Мастодинона, также позволяет контролировать эффект плацебо, который может негативно повлиять на результаты исследования

**3.4 Выбор популяции**

Постменопаузальный синдром с приливами является распространенным явлением у женщин после менопаузы, значительно нарушающим качество жизни. С учетом увеличения распространенности ранней менопаузы в последние годы в исследование будут включаться женщины от 40 до 60 лет включительно с подтвержденным менопаузальным синдромом

В исследование было включено (рандомизировано) 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.

**3.4.1 Критерии включения**

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.

**3.4.2 Критерии невключения**

Прием эстроген-/прогестерон-содержащих препаратов в течение 6 месяцев до исследования;

Применение глюкокортикостероидов в течение 30 дней до начала исследования и/или планы по применению глюкокортикостероидов в ходе исследования;

Изменение гипотензивной терапии в течение последних 3 месяцев (в т.ч. назначение бета-блокаторов);

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;

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.

Пациенты, участвующие в других клинических исследованиях лекарственных средств на момент Визита скрининга либо участвовавшие в них в течение 30 дней до Визита скрининга;

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;

Известная или подозреваемая наркотическая/алкогольная зависимость;

Предполагаемая низкая приверженность пациента лечению или неспособность выполнять процедуры и соблюдать ограничения согласно протоколу исследования (например, вследствие психических заболеваний);

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.

**3.5 Описание режима дозирования и введения препаратов**

40 капель перорально натощак утром (до завтрака) ежедневно в течение 4 недель

**3.6 Метод распределения по группам**

Рандомизация

**3.7 Последовательность и длительность всех этапов исследования**

Периоды исследования:

I. Скрининг + рандомизация:

Визит 1 (День 0)

II. Лечение

4 недели (28 дней)

III. Контроль эффективности терапии:

Визит 2 (День 29)

**3.8 Описание методики оценки конечных точек**

**3.8.1 Оценка первичной точки**

Для проверки основной гипотезы исследования в качестве первичной конечной точки выбрано количество приливов в течение 24 часов. Для анализа данной конечной точки планируется построение одностороннего 97.5% доверительного интервала для разницы в средних (двустороннего 95% ДИ). Критерий превосходства определяется условием, при котором нижняя граница 97.5% доверительного интервала для разности средних превышает пороговое значение в 2 прилива в течение 24 часов по сравнению с плацебо. Сравнение групп планируется проводить с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

**4. Информация о субъектах**

**4.1 Описательные статистики согласно протоколу**

В данном пункте и ниже приняты следующие сокращения переменных: Vх\_y\_z

* x – номер визита;
* y – код группы параметров (может отсутствовать);
* z – код параметра.

Использованы следующие группы:

* DEM – демография;
* CB – общий анализ крови;
* NORM – параметры кодируемые 0 (норма), 1 (незначительное отклонение от нормы), 2 (значительное отклонение от нормы).
* TIDES - приливы

Данные представлены по следующим параметрам:

* GRP – код рандомизации (T – исследуемый препарат, R – препарат сравнения);
* GEN – пол (1 – мужской, 0 – женский);
* AGE - возраст в годах;
* WBC, RBC, … BAS. - компоненты ОАК (точка означает «абсолютные значения»);
* ECG, PHYS, VIT – данные норма/отклонение для ЭКГ, физикального осмотра и оценки жизненно-важных показателей.
* AMOUNT - количество приливов

Для характеристик, кроме V1\_TIDES\_AMOUNT (Количество приливов на визит 1) и V1\_CB\_HCT(Гематокрит на визит 1) описательные статистики даны ниже:

| **Переменные** | **N** | **Всего, N = 521** | **95% CI(2)** | **Мастодинон, N = 261** | **95% CI(2)** | **Плацебо, N = 261** | **95% CI(2)** | **p-value(3)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| V0\_DEM\_GEN | 52 |  |  |  |  |  |  |  |
| Женщина |  | 52(100%) | 91%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% |  |
| V0\_DEM\_AGE | 52 |  |  |  | 48, 51 |  | 47, 50 | 0.6 |
| Median(IQR) |  | 49.0(6.0) |  | 49.0(6.8) |  | 49.0(5.0) |  |  |
| Mean±SD |  | 48.8±3.8 |  | 49.2±3.9 |  | 48.5±3.7 |  |  |
| Minimum; Maximum |  | 41.0; 55.0 |  | 42.0; 55.0 |  | 41.0; 55.0 |  |  |
| V1\_CB\_WBC | 52 |  |  |  | 5.4, 6.5 |  | 5.7, 6.7 | 0.4 |
| Median(IQR) |  | 6.00(2.03) |  | 5.85(2.00) |  | 6.30(1.85) |  |  |
| Mean±SD |  | 6.08±1.28 |  | 5.98±1.38 |  | 6.18±1.20 |  |  |
| Minimum; Maximum |  | 4.30; 9.00 |  | 4.30; 9.00 |  | 4.30; 8.60 |  |  |
| V1\_CB\_RBC | 52 |  |  |  | 4.6, 5.1 |  | 4.8, 5.2 | 0.3 |
| Median(IQR) |  | 4.80(0.83) |  | 4.75(0.93) |  | 4.90(0.78) |  |  |
| Mean±SD |  | 4.91±0.52 |  | 4.84±0.57 |  | 4.98±0.48 |  |  |
| Minimum; Maximum |  | 4.00; 5.90 |  | 4.00; 5.90 |  | 4.30; 5.80 |  |  |
| V1\_CB\_HGB | 52 |  |  |  | 130, 137 |  | 130, 138 | 0.8 |
| Median(IQR) |  | 132(16) |  | 133(16) |  | 131(15) |  |  |
| Mean±SD |  | 133±9 |  | 133±9 |  | 134±9 |  |  |
| Minimum; Maximum |  | 121; 150 |  | 121; 148 |  | 121; 150 |  |  |
| V1\_CB\_PLT | 52 |  |  |  | 294, 322 |  | 286, 319 | 0.4 |
| Median(IQR) |  | 300(42) |  | 303(46) |  | 300(33) |  |  |
| Mean±SD |  | 305±37 |  | 308±35 |  | 303±40 |  |  |
| Minimum; Maximum |  | 236; 390 |  | 241; 389 |  | 236; 390 |  |  |
| V1\_CB\_NEUT. | 52 |  |  |  | 3.1, 4.1 |  | 2.7, 3.6 | 0.13 |
| Median(IQR) |  | 3.00(1.93) |  | 3.25(2.08) |  | 2.60(1.53) |  |  |
| Mean±SD |  | 3.40±1.16 |  | 3.61±1.20 |  | 3.18±1.10 |  |  |
| Minimum; Maximum |  | 2.10; 5.90 |  | 2.10; 5.90 |  | 2.10; 5.80 |  |  |
| V1\_CB\_LYM. | 52 |  |  |  | 1.5, 1.8 |  | 1.3, 1.5 | 0.022 |
| Median(IQR) |  | 1.40(0.50) |  | 1.60(0.48) |  | 1.30(0.30) |  |  |
| Mean±SD |  | 1.52±0.33 |  | 1.62±0.35 |  | 1.42±0.29 |  |  |
| Minimum; Maximum |  | 1.00; 2.30 |  | 1.00; 2.30 |  | 1.10; 2.00 |  |  |
| V1\_CB\_MON. | 52 |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.1 |  | 52(100%) | 91%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% |  |
| V1\_CB\_EO. | 52 |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.1 |  | 52(100%) | 91%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% |  |
| V1\_CB\_BAS. | 52 |  |  |  |  |  |  | >0.9 |
| 0 |  | 50(96%) | 86%, 99% | 25(96%) | 78%, 100% | 25(96%) | 78%, 100% |  |
| 0.1 |  | 2(3.8%) | 0.67%, 14% | 1(3.8%) | 0.20%, 22% | 1(3.8%) | 0.20%, 22% |  |
| V1\_NORM\_ECG | 52 |  |  |  |  |  |  | >0.9 |
| 0 |  | 50(96%) | 86%, 99% | 25(96%) | 78%, 100% | 25(96%) | 78%, 100% |  |
| 1 |  | 2(3.8%) | 0.67%, 14% | 1(3.8%) | 0.20%, 22% | 1(3.8%) | 0.20%, 22% |  |
| V1\_NORM\_PHYS | 52 |  |  |  |  |  |  | >0.9 |
| 0 |  | 51(98%) | 88%, 100% | 25(96%) | 78%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% |  |
| 1 |  | 1(1.9%) | 0.10%, 12% | 1(3.8%) | 0.20%, 22% | 0(0%) | 0.00%, 16% |  |
| V1\_NORM\_VIT | 52 |  |  |  |  |  |  |  |
| 0 |  | 52(100%) | 91%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% |  |

*1 Median (IQR), Mean±std, Min; Max, or N(Frequency)  
2 CI = Confidence Interval  
3 Wilcoxon rank sum test; Wilcoxon rank sum exact test; Fisher’s exact test*

Для характеристик приливов и гематокрита на 1 визит, статистики даны ниже:

|  | V1\_TIDES\_AMOUNT | V1\_CB\_HCT |
| --- | --- | --- |
| Медиана | 5 | 0.4 |
| IQR | 3 | 0.03 |
| Среднее | 4.596154 | 0.4069231 |
| SD | 1.86042 | 0.0196577 |
| Min | 1 | 0.38 |
| Max | 9 | 0.46 |

Коэффициенты вариации переменных представлены ниже:

| Переменная | Коэффициент вариации |
| --- | --- |
| V0\_DEM\_AGE | 0.07777318051 |
| V1\_TIDES\_AMOUNT | 0.4047775037 |
| V2\_TIDES\_AMOUNT | 0.4851313275 |
| V1\_CB\_WBC | 0.2106798204 |
| V1\_CB\_RBC | 0.1068885746 |
| V1\_CB\_HGB | 0.0681305663 |
| V1\_CB\_HCT | 0.04830815808 |
| V1\_CB\_PLT | 0.1225541278 |
| V1\_CB\_NEUT. | 0.3419946779 |
| V1\_CB\_LYM. | 0.2194499077 |
| V1\_CB\_MON. | 0 |
| V1\_CB\_EO. | 0 |

Примечание:

Структура названий переменных: Vх\_CB\_z; x – номер визита, CB – общий анализ крови; WBC, RBC, HGB, HCT, PLT - соответственно количество лейкоцитов \*10^9/л, количество эритроцитов \*10^12/л, гематокрит в %, уровень гемоглобина в г/дл, количество тромбоцитов \*10^9/л; NEUT., LYM., BAS., MON., EO. - абсолютные значения количества \*10^9 нейтрофилов, лимфоцитов, базофилов, моноцитов и эозинофилов.

**4.2 Сравнение групп после рандомизации по характеристикам**

Переменные с одинаковыми значениями для всех пациентов, которые не подлежат сравнению: V0\_DEM\_GEN, V1\_CB\_MON., V1\_CB\_EO., V1\_NORM\_VIT

Результаты сравнения численным переменных даны ниже:

| Переменная | P-value T-теста | P-value T-теста, поправка Холма | P-value T-теста, поправка FDR | Группа | Среднее по группе |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| V0\_DEM\_AGE | 0.54 | 1.00 | 0.88 | Мастодинон | 49.15 |
| V0\_DEM\_AGE | 0.54 | 1.00 | 0.88 | Плацебо | 48.50 |
| V1\_CB\_BAS. | 1.00 | 1.00 | 1.00 | Мастодинон | 0.00 |
| V1\_CB\_BAS. | 1.00 | 1.00 | 1.00 | Плацебо | 0.00 |
| V1\_CB\_HCT | 0.21 | 1.00 | 0.69 | Мастодинон | 0.41 |
| V1\_CB\_HCT | 0.21 | 1.00 | 0.69 | Плацебо | 0.40 |
| V1\_CB\_HGB | 0.83 | 1.00 | 1.00 | Мастодинон | 133.18 |
| V1\_CB\_HGB | 0.83 | 1.00 | 1.00 | Плацебо | 133.75 |
| V1\_CB\_LYM. | 0.03 | 0.26 | 0.26 | Мастодинон | 1.62 |
| V1\_CB\_LYM. | 0.03 | 0.26 | 0.26 | Плацебо | 1.42 |
| V1\_CB\_NEUT. | 0.19 | 1.00 | 0.69 | Мастодинон | 3.61 |
| V1\_CB\_NEUT. | 0.19 | 1.00 | 0.69 | Плацебо | 3.18 |
| V1\_CB\_PLT | 0.62 | 1.00 | 0.88 | Мастодинон | 307.82 |
| V1\_CB\_PLT | 0.62 | 1.00 | 0.88 | Плацебо | 302.56 |
| V1\_CB\_RBC | 0.33 | 1.00 | 0.83 | Мастодинон | 4.84 |
| V1\_CB\_RBC | 0.33 | 1.00 | 0.83 | Плацебо | 4.98 |
| V1\_CB\_WBC | 0.59 | 1.00 | 0.88 | Мастодинон | 5.98 |
| V1\_CB\_WBC | 0.59 | 1.00 | 0.88 | Плацебо | 6.18 |
| V1\_TIDES\_AMOUNT | 0.94 | 1.00 | 1.00 | Мастодинон | 4.62 |
| V1\_TIDES\_AMOUNT | 0.94 | 1.00 | 1.00 | Плацебо | 4.58 |

Таким образом, группы терапии статистически значимо не различаются по измеряемым численным показателям.

Для категориальных переменных сравнение представлено ниже:

| Переменная | Тест Фишера, p-value |
| --- | --- |
| V1\_NORM\_ECG | 1 |
| V1\_NORM\_PHYS | 1 |

Таким образом, группы терапии статистически значимо не различаются по измеряемым категориальным показателям.

**5. Оценка эффективности**

## Проведен тест на нормальность

Shapiro-Wilk normality test

data: data$V2\_TIDES\_AMOUNT

W = 0.96633, p-value = 0.1472

Гипотезу о нормальном распределении переменной отвергнуть не можем (p-value = 0.1472). Далее исходим из допущения, что данная переменная распределена нормально. Также, исходя из литературных данных, используем допущение о равенстве дисперсий в выборках.

Проведен односторонний t-test для независимых выборок с одинаковыми дисперсиями.

## Two Sample t-test

##

## data: group1$V2\_TIDES\_AMOUNT and group2$V2\_TIDES\_AMOUNT

## t = 3.1724, df = 50, p-value = 0.9987

## alternative hypothesis: true difference in means is less than -2

## 95 percent confidence interval:

## -Inf 0.938979

## sample estimates:

## mean of x mean of y

## 4.423077 4.500000

**Статистически значимых различий между контрольной группой и группой плацебо не обнаружено (p-value = 0.9987)**.

**Таким образом, первичная конечная точка не достигнута.**

**6. Оценка безопасности**

Числовые переменные: проведен тест Уилкоксона для зависимых переменных.

Группа Мастодинона:

| **group** | **statistic** | **p** | **conf.low** | **conf.high** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| CB\_WBC | 154.5 | 0.909 | -0.69996090 | 0.949999084 |
| CB\_RBC | 137.5 | 0.509 | -0.49995523 | 0.299932649 |
| CB\_HGB | 141.0 | 0.394 | -8.40000000 | 3.600000000 |
| CB\_HCT | 115.5 | 0.502 | -0.02003553 | 0.009944855 |
| CB\_PLT | 227.0 | 0.199 | -8.15000000 | 23.450000000 |
| CB\_NEUT. | 173.0 | 0.520 | -0.44993862 | 0.849999311 |
| CB\_LYM. | 162.0 | 0.474 | -0.15001693 | 0.349970475 |
| CB\_BAS. | 1.0 | 1.000 | NaN | NaN |

Примечание:

Структура названий переменных: Vх\_CB\_z; x – номер визита, CB – общий анализ крови; WBC, RBC, HGB, HCT, PLT - соответственно количество лейкоцитов \*10^9/л, количество эритроцитов \*10^12/л, гематокрит в %, уровень гемоглобина в г/дл, количество тромбоцитов \*10^9/л; NEUT., LYM., BAS., MON., EO. - абсолютные значения количества \*10^9 нейтрофилов, лимфоцитов, базофилов, моноцитов и эозинофилов.

Группа Плацебо:

| **group** | **statistic** | **p** | **conf.low** | **conf.high** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| V1\_CB\_WBC | 191.5 | 0.443 | -0.5499442 | 1.2500545 |
| V1\_CB\_RBC | 122.0 | 0.178 | -0.4500162 | 0.0999963 |
| V1\_CB\_HGB | 153.0 | 0.576 | -6.1999597 | 3.9499549 |
| V1\_CB\_HCT | 56.0 | 0.120 | -0.0350089 | 0.0050067 |
| V1\_CB\_PLT | 173.0 | 0.960 | -25.0500000 | 21.5000000 |
| V1\_CB\_NEUT. | 116.5 | 0.221 | -1.1000466 | 0.2999902 |
| V1\_CB\_LYM. | 114.5 | 0.483 | -0.3500085 | 0.1500537 |
| V1\_CB\_BAS. | 1.0 | 1.000 | 0.0000000 | 0.0000000 |

Примечание:

Структура названий переменных: Vх\_CB\_z; x – номер визита, CB – общий анализ крови; WBC, RBC, HGB, HCT, PLT - соответственно количество лейкоцитов \*10^9/л, количество эритроцитов \*10^12/л, гематокрит в %, уровень гемоглобина в г/дл, количество тромбоцитов \*10^9/л; NEUT., LYM., BAS., MON., EO. - абсолютные значения количества \*10^9 нейтрофилов, лимфоцитов, базофилов, моноцитов и эозинофилов.

Переменные "CB\_MON.", "CB\_EO." в приведенных данных принимают только одно константное значение значение, проверка по ним не проводилась.

Данные по общему анализу крови до и после лечения в группе Мастандиона, как и в группе Плацебо, статистически значимо не отличаются.

Категориальные переменные

V2\_ECG\_NORM=0 V2\_ECG\_NORM=1

V1\_ECG\_NORM=0 25 0

V1\_ECG\_NORM=1 1 0

V2\_ECG\_PHYS=0 V2\_ECG\_PHYS=1

V1\_ECG\_PHYS=0 23 2

V1\_ECG\_PHYS=1 1 0

V2\_ECG\_VIT=0 V2\_ECG\_VIT=1

V1\_ECG\_VIT=0 26 0

V1\_ECG\_VIT=1 0 0

V2\_ECG\_NORM=0 V2\_ECG\_NORM=1

V1\_ECG\_NORM=0 25 0

V1\_ECG\_NORM=1 1 0

V2\_ECG\_PHYS=0 V2\_ECG\_PHYS=1

V1\_ECG\_PHYS=0 23 3

V1\_ECG\_PHYS=1 0 0

V2\_ECG\_VIT=0 V2\_ECG\_VIT=1

V1\_ECG\_VIT=0 26 0

V1\_ECG\_VIT=1 0 0

Примечание:

Структура названий переменных: Vх\_NORM\_z; x – номер визита, NORM – параметры кодируемые 0 (норма), 1 (незначительное отклонение от нормы), 2 (значительное отклонение от нормы); ECG, PHYS, VIT – данные норма/отклонение для ЭКГ, физикального осмотра и оценки жизненно-важных показателей.

| **statistic**  <dbl> | **p.value**  <dbl> | **parameter**  <dbl> | **method**  <chr> |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 0.000000 | 1.0000000 | 1 | McNemar's Chi-squared test with continuity correction |  |
| 0.000000 | 1.0000000 | 1 | McNemar's Chi-squared test with continuity correction |  |
| NaN | NaN | 1 | McNemar's Chi-squared test |  |
| 0.000000 | 1.0000000 | 1 | McNemar's Chi-squared test with continuity correction |  |
| 1.333333 | 0.2482131 | 1 | McNemar's Chi-squared test with continuity correction |  |
| NaN | NaN | 1 | McNemar's Chi-squared test |  |

Данные по ЭКГ, физикальному осмотру и оценке жизненно-важных показателей до и после лечения в группе Мастандинона, как и в группе Плацебо, статистически значимо не отличаются.

Сравнение характеристик на визит 2 по группам терапии.

Описательные статистики для визита 2 согласно протоколу представлены ниже:

| **Переменные** | **N** | **Всего, N = 521** | **95% CI2()** | **Мастодинон, N = 261** | **95% CI(2)** | **Плацебо, N = 261** | **95% CI(2)** | **p-value(3)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| V2\_TIDES\_AMOUNT | 52 |  |  |  | 3.5, 5.3 |  | 3.6, 5.4 | >0.9 |
| Median(IQR) |  | 4.00(3.00) |  | 4.00(3.00) |  | 4.00(3.00) |  |  |
| Mean±SD |  | 4.46±2.16 |  | 4.42±2.23 |  | 4.50±2.14 |  |  |
| Minimum; Maximum |  | 0.00; 9.00 |  | 0.00; 9.00 |  | 1.00; 9.00 |  |  |
| V2\_CB\_WBC | 52 |  |  |  | 5.3, 6.4 |  | 5.4, 6.4 | 0.8 |
| Median(IQR) |  | 5.55(2.38) |  | 5.35(2.58) |  | 5.65(2.13) |  |  |
| Mean±SD |  | 5.86±1.31 |  | 5.85±1.38 |  | 5.87±1.27 |  |  |
| Minimum; Maximum |  | 4.00; 8.50 |  | 4.00; 8.50 |  | 4.10; 8.50 |  |  |
| V2\_CB\_RBC | 52 |  |  |  | 4.7, 5.2 |  | 5.0, 5.4 | 0.13 |
| Median(IQR) |  | 5.05(0.90) |  | 5.00(1.10) |  | 5.25(0.68) |  |  |
| Mean±SD |  | 5.06±0.56 |  | 4.93±0.62 |  | 5.18±0.48 |  |  |
| Minimum; Maximum |  | 4.00; 6.00 |  | 4.00; 5.90 |  | 4.30; 6.00 |  |  |
| V2\_CB\_HGB | 52 |  |  |  | 132, 139 |  | 131, 138 | 0.7 |
| Median(IQR) |  | 135(14) |  | 136(14) |  | 134(14) |  |  |
| Mean±SD |  | 135±8 |  | 136±9 |  | 135±8 |  |  |
| Minimum; Maximum |  | 120; 150 |  | 121; 150 |  | 120; 148 |  |  |
| V2\_CB\_HCT | 52 |  |  |  | 0.41, 0.43 |  | 0.40, 0.43 | 0.4 |
| Median(IQR) |  | 0.400(0.033) |  | 0.410(0.030) |  | 0.400(0.050) |  |  |
| Mean±SD |  | 0.417±0.029 |  | 0.418±0.028 |  | 0.415±0.030 |  |  |
| Minimum; Maximum |  | 0.380; 0.500 |  | 0.380; 0.500 |  | 0.380; 0.490 |  |  |
| V2\_CB\_PLT | 52 |  |  |  | 288, 309 |  | 293, 316 | 0.4 |
| Median(IQR) |  | 302(38) |  | 295(33) |  | 305(40) |  |  |
| Mean±SD |  | 302±27 |  | 298±25 |  | 305±29 |  |  |
| Minimum; Maximum |  | 241; 359 |  | 241; 348 |  | 246; 359 |  |  |
| V2\_CB\_NEUT. | 52 |  |  |  | 3.1, 3.8 |  | 3.2, 3.9 | 0.6 |
| Median(IQR) |  | 3.30(1.23) |  | 3.25(1.45) |  | 3.60(1.18) |  |  |
| Mean±SD |  | 3.50±0.89 |  | 3.45±0.96 |  | 3.55±0.82 |  |  |
| Minimum; Maximum |  | 2.00; 5.70 |  | 2.00; 5.70 |  | 2.40; 5.50 |  |  |
| V2\_CB\_LYM. | 52 |  |  |  | 1.4, 1.7 |  | 1.4, 1.6 | 0.7 |
| Median(IQR) |  | 1.50(0.53) |  | 1.60(0.68) |  | 1.50(0.30) |  |  |
| Mean±SD |  | 1.52±0.34 |  | 1.55±0.38 |  | 1.49±0.28 |  |  |
| Minimum; Maximum |  | 1.00; 2.30 |  | 1.00; 2.30 |  | 1.10; 2.00 |  |  |
| V2\_CB\_MON. | 52 |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.1 |  | 52(100%) | 91%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% |  |
| V2\_CB\_EO. | 52 |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.1 |  | 52(100%) | 91%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% |  |
| V2\_CB\_BAS. | 52 |  |  |  |  |  |  | >0.9 |
| 0 |  | 51(98%) | 88%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% | 25(96%) | 78%, 100% |  |
| 0.1 |  | 1(1.9%) | 0.10%, 12% | 0(0%) | 0.00%, 16% | 1(3.8%) | 0.20%, 22% |  |
| V2\_NORM\_ECG | 52 |  |  |  |  |  |  |  |
| 0 |  | 52(100%) | 91%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% |  |
| V2\_NORM\_PHYS | 52 |  |  |  |  |  |  | >0.9 |
| 0 |  | 47(90%) | 78%, 96% | 24(92%) | 73%, 99% | 23(88%) | 69%, 97% |  |
| 1 |  | 5(9.6%) | 3.6%, 22% | 2(7.7%) | 1.3%, 27% | 3(12%) | 3.0%, 31% |  |
| V2\_NORM\_VIT | 52 |  |  |  |  |  |  |  |
| 0 |  | 52(100%) | 91%, 100% | 26(100%) | 84%, 100% | 26(100%) |  |  |

*1 Median (IQR), Mean±std, Min; Max, or N(Frequency)  
2 CI = Confidence Interval  
3 Wilcoxon rank sum test; Wilcoxon rank sum exact test; Fisher’s exact test*

Примечание:

Структура названий переменных: Vх\_NORM\_z; x – номер визита, NORM – параметры кодируемые 0 (норма), 1 (незначительное отклонение от нормы), 2 (значительное отклонение от нормы); ECG, PHYS, VIT – данные норма/отклонение для ЭКГ, физикального осмотра и оценки жизненно-важных показателей.

Коэффициент вариации для характеристик на визит 2 представлен ниже:

| Переменная | Коэффициент вариации |
| --- | --- |
| V2\_TIDES\_AMOUNT | 0.4851313275 |
| V2\_CB\_WBC | 0.2240034628 |
| V2\_CB\_RBC | 0.111091884 |
| V2\_CB\_HGB | 0.06284019901 |
| V2\_CB\_HCT | 0.0695287745 |
| V2\_CB\_PLT | 0.08999863908 |
| V2\_CB\_NEUT. | 0.2532662432 |
| V2\_CB\_LYM. | 0.2212235735 |
| V2\_CB\_MON. | 0 |
| V2\_CB\_EO. | 0 |
| V2\_CB\_BAS. | 7.211102551 |

Примечание:

Структура названий переменных: Vх\_NORM\_z; x – номер визита, NORM – параметры кодируемые 0 (норма), 1 (незначительное отклонение от нормы), 2 (значительное отклонение от нормы); ECG, PHYS, VIT – данные норма/отклонение для ЭКГ, физикального осмотра и оценки жизненно-важных показателей.

Переменные, не подлежащие сравнению, для которых все значения одинаковые: V2\_CB\_MON., V2\_CB\_EO., V2\_NORM\_ECG, V2\_NORM\_VIT.

Сравнение численных показателей дано ниже:

| Переменная | T-test, p.value | Поправка Холма | Поправка FDR | Группа | Среднее по группам |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| V2\_CB\_BAS. | 0.3268919127 | 1 | 0.9073047667 | Мастодинон | 0 |
| V2\_CB\_BAS. | 0.3268919127 | 1 | 0.9073047667 | Плацебо | 0.003846153846 |
| V2\_CB\_HCT | 0.7056814852 | 1 | 0.9073047667 | Мастодинон | 0.4180769231 |
| V2\_CB\_HCT | 0.7056814852 | 1 | 0.9073047667 | Плацебо | 0.415 |
| V2\_CB\_HGB | 0.6693692487 | 1 | 0.9073047667 | Мастодинон | 135.5576923 |
| V2\_CB\_HGB | 0.6693692487 | 1 | 0.9073047667 | Плацебо | 134.5384615 |
| V2\_CB\_LYM. | 0.5147731665 | 1 | 0.9073047667 | Мастодинон | 1.55 |
| V2\_CB\_LYM. | 0.5147731665 | 1 | 0.9073047667 | Плацебо | 1.488461538 |
| V2\_CB\_NEUT. | 0.6996735412 | 1 | 0.9073047667 | Мастодинон | 3.45 |
| V2\_CB\_NEUT. | 0.6996735412 | 1 | 0.9073047667 | Плацебо | 3.546153846 |
| V2\_CB\_PLT | 0.3830897732 | 1 | 0.9073047667 | Мастодинон | 298.2038462 |
| V2\_CB\_PLT | 0.3830897732 | 1 | 0.9073047667 | Плацебо | 304.8423077 |
| V2\_CB\_RBC | 0.1096326271 | 0.9866936438 | 0.9073047667 | Мастодинон | 4.930769231 |
| V2\_CB\_RBC | 0.1096326271 | 0.9866936438 | 0.9073047667 | Плацебо | 5.180769231 |
| V2\_CB\_WBC | 0.9502189706 | 1 | 0.9502189706 | Мастодинон | 5.85 |
| V2\_CB\_WBC | 0.9502189706 | 1 | 0.9502189706 | Плацебо | 5.873076923 |
| V2\_TIDES\_AMOUNT | 0.8995310807 | 1 | 0.9502189706 | Мастодинон | 4.423076923 |
| V2\_TIDES\_AMOUNT | 0.8995310807 | 1 | 0.9502189706 | Плацебо | 4.5 |

Примечание:

Структура названий переменных: Vх\_NORM\_z; x – номер визита, NORM – параметры кодируемые 0 (норма), 1 (незначительное отклонение от нормы), 2 (значительное отклонение от нормы); ECG, PHYS, VIT – данные норма/отклонение для ЭКГ, физикального осмотра и оценки жизненно-важных показателей.

Таким образом, группы по характеристикам на визит 2 не отличаются.

По категориальным данным сравнение дано ниже:

| Переменная | Тест Фишера, p |
| --- | --- |
| V2\_NORM\_PHYS | 1 |

Примечание:

Структура названий переменных: Vх\_NORM\_z; x – номер визита, NORM – параметры кодируемые 0 (норма), 1 (незначительное отклонение от нормы), 2 (значительное отклонение от нормы); ECG, PHYS, VIT – данные норма/отклонение для ЭКГ, физикального осмотра и оценки жизненно-важных показателей.

Таким образом, группы по характеристикам на визит 2 не отличаются.

Заключение:

Клинически значимых нежелательных явлений при применении препарата Мастодинон по 40 кап перед завтраком в течение 4 недель по сравнению с Плацебо и визитом 1 не получено.

**7. Обсуждение и общее заключение**

По результатам настоящего исследования не получено данных, подтверждающих эффективность препарата Мастодинон по сравнению с плацебо (первичная конечная точка не достигнута). Также при применении препарата Мастодинон не получено клинически значимых нежелательных явлений, связанных/не связанных с применением препарата, в том числе требовавших прекращения терапии.

Таким образом, по результатам настоящего исследования судить о возможности расширения показания для препарата (применение при постменопаузальном синдроме) не представляется возможным.