

Эффективность влияния на менопаузальный дискомфорт добавки, содержащей Пуэрарию мирифика, у японских здоровых женщин

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

Масатомо НАДЖИМА¹⁾ / Мицухико МУНЕКАТА²⁾ / Хироюки САСАГАВА³⁾

Аннотация

Цель: Целью настоящего исследования является верификация положительного влияния пищевой добавки, содержащей Пуэрарию мирифика, на симптомы менопаузального дискомфорта у женщин

Методы: для оценки различных состояний, связанных с менопаузальным дискомфортом, было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование. В исследовании использовался метод субъективной оценки вышеуказанных состояний (опросник).

Результаты: из общего числа претендентов в количестве 89 человек, 63 были исключены из-за несоответствия критериям включения. Из 26 субъектов 1 человек был отстранен по личным обстоятельствам, остальные 25 человек завершили исследование (Тест: 13, Плацебо: 12). После 12 недель перорального приема, исследование показало значительную разницу в пунктах, связанных с ночной потливостью, расстройством сна и перепадами настроения. Эти результаты свидетельствуют о том, что прием исследуемого препарата способствовал улучшению симптомов, связанных с менопаузальным дискомфортом. Никаких побочных эффектов после приема исследуемого препарата не наблюдалось.

Выводы: мы обнаружили, что прием исследуемого препарата, содержащего Пуэрарию мирифика, в течение 12 недель способствовал улучшению симптомов менопаузального дискомфорта (ночное потоотделение, частое мочеиспускание, кожный дискомфорт, перепады настроения и снижение полового влечения). Кроме того, в течение 12-недельного периода испытаний не было отмечено проблем, связанных с безопасностью препарата.

Ключевые слова: Пуэрария мирифика, менопауза, климактерический возраст, менопаузальный дискомфорт, эстроген.

1. ВВЕДЕНИЕ

Как правило, термин «климактерический возраст» относится к 5 годам до и 5 годам после наступления менопаузы в жизненном цикле женщины. Поскольку средний возраст наступления менопаузы у японских женщин составляет около 50 лет, возрастная группа от 45 до 55 лет описывается как климактерический возраст. Из-за снижения уровня эстрогена, типа женского гормона, в течение климактерического возраста около 80% женщин страдают от таких симптомов, как эмоциональный стресс, приливы, сердцебиение или перспирация (потливость). Среди этих симптомов (менопаузальный дискомфорт) клинические состояния, которые мешают нормальной повседневной жизни женщин, определяются как «постменопаузальный синдром»¹⁾. Пуэрария мирифика — это тайское растение с очень большим клубнем. На протяжении многих веков сухой порошок этого корня традиционно использовался в качестве народного средства при расстройствах, связанных с менопаузой²⁾. Кроме того, Пуэрария мирифика содержит

¹ JASTA (Японская ассоциация клинических испытаний)

² ОЗ Клиник

³ Корпорация Хоши

флавоноиды, такие как дайдзеин, пуэрарин или генистеин ³⁾ и фитоэстрогены, такие как мирозэстрол ⁴⁾.

Возрастное снижение количества эстрогена считается одной из причин менопаузального дискомфорта. Сообщается, что фитоэстроген проявляет эстрогеноподобный эффект при приеме внутрь ⁵⁾, поэтому считается, что он эффективен при менопаузальном дискомфорте. Также имеются данные, подтверждающие эффективность фитоэстрогена при менопаузальном дискомфорте ⁶⁾. Кроме того, в последнее время продается много пищевых добавок, содержащих Пуэрарию мирифика. Однако, существует мало исследований, которые фактически изучают, как именно прием Пуэрарии мирифика оказывает влияние на состояние менопаузального дискомфорта у японок. Поэтому в этом исследовании мы провели рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование, чтобы проверить эффективность Пуэрарии мирифика при менопаузальном дискомфорте у здоровых японок и ее безопасность.

2. МЕТОДЫ

2.1. Дизайн клинического исследования

Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование было проведено с помощью фонда корпорации Хоши (Токио) в JASTA (Токио). Период исследования составил 12 недель, с 8 апреля по 1 июля 2016 года. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Институциональным наблюдательным советом по фармацевтическому праву Wisdoms (Токио). Письменное информированное согласие было получено от всех субъектов.

Распределение исследуемого препарата между субъектами осуществлялось лицом, ответственным за распределение. Список распределения был запечатан лицом, ответственным за распределение, и находился под строгим контролем в сейфе JASTA до окончания исследования.

2.2. Субъекты

В настоящем исследовании участвовали здоровые субъекты. Все участники исследования являлись общественными добровольцами, зарегистрированными в банке клинических исследований CROee Inc. (Токио), принятыми с февраля по март 2016 года.

2.2.1. Критерии включения

- (1) Здоровые женщины в возрасте от 45 до 55 лет;
- (2) Лица, испытывающие менопаузальный дискомфорт;
- (3) Некурящие.

2.2.2. Критерии исключения

- (1) Лица, проходящие лечение хронических заболеваний, таких как мерцательная аритмия, аритмия, ревматизм, диабет, высокое кровяное давление, нарушения липидного обмена, а также заболевания печени, почек, центральной нервной системы и системы кровообращения;
- (2) Лица, принимающие лекарственные препараты в том числе растительные лекарственные средства;
- (3) Лица с аллергией на пыльцу или пищевой аллергией;
- (4) Беременные, кормящие грудью или имеющие вероятность забеременеть во время исследования;
- (5) Лица, согласно заключению главного исследователя, имеющие заболевания.

2.3. Рандомизация

Из общего числа кандидатов в количестве 89 человек, 63 заявителя были исключены в соответствии с критериями исключения. Критерии включения были оценены главным исследователем. Все субъекты были последовательно распределены в группу А (кол-во = 13) и группу В (кол-во = 13) с использованием таблицы случайных чисел. В процессе распределения субъектов учитывались такие исходные факторы, как возраст, чтобы избежать предвзятости при распределении. Субъекты в группе А принимали плацебо, а субъекты в группе В принимали исследуемый препарат в течение 12 недель.

2.4. Описание исследуемых продуктов и маскировки.

Исследуемый препарат был подготовлен корпорацией Хоши. Ежедневное количество принимаемого препарата составляло 4 капсулы (1 капсула весит 230 мг, соответственно, 4 капсулы весят 920 мг). В состав исследуемого препарата входила Пуэрария мирифика, коллаген, гиалуронан и т.д., в то время как продукт плацебо состоял в основном из неперевариваемого декстрина и не включал Пуэрарию мирифика. Обе таблетки были неразличимы по форме, цвету или вкусу и идентифицировались при помощи символа. Все участники были заслеплены.

2.5. Порядок проведения эксперимента

2.5.1. Протокол эксперимента

Субъекты ежедневно потребляли 4 капсулы добавки, запивая горячей или холодной водой в течение 12 недель. Субъекты были проинструктированы следующим образом: принимать препарат согласно назначению; поддерживать обычный образ жизни и привычки; избегать чрезмерного количества еды, питья или алкоголя; вести ежедневный учет факторов образа жизни, таких как количество пищи, физические упражнения и сон в течение дня в ходе периода проведения исследования.

2.5.2. Результат

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы верифицировать положительное влияние пищевой добавки, содержащей Пуэрарию мирифика, на менопаузальный дискомфорт у женщин. Для оценки достижения этой цели в качестве основного результата рассматривались субъективные оценки менопаузального дискомфорта. Анкета (45 пунктов) разработана ведущим врачом. Подробности проиллюстрированы в Приложении 1.

Для оценки безопасности исследуемой пищевой добавки, информация о нежелательных явлениях была собрана посредством заполнения письменной анкеты в ходе исследования. В соответствии с графиком, приведенным в Таблице 1, мы измерили параметры эффективности и безопасности. Эти оценки проводились до и после начала применения препарата.

2.6. Анализ данных

В настоящем исследовании была принята полная выборка для анализа, дизайн объема выборки не использовался. Все статистические данные были выражены как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD).

Что касается результата субъективной оценки, изменения по сравнению с исходным уровнем в той же группе были оценены с использованием парного t-критерия. T-критерий Стьюдента использовался для межгрупповых сравнений изменений по сравнению с исходным уровнем. T-критерий Стьюдента использовался для сравнения исходных сведений о субъектах между группами. Поправка на множественность сравнений согласно событиям не делалась. Любые субъекты с отсутствующими значениями были исключены из анализа.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statcel 4 (Yanai, 2015). Результаты считались значимыми на уровне $<5\%$ в двустороннем критерии.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Демография участников

26 субъектов были случайным образом распределены по интервенционным группам и начали прием пищевой добавки. 1 участник был отстранен по личным обстоятельствам, а остальные 25 участников завершили исследование. Таким образом, данные, полученные с участием 25 субъектов (Тест: 13, Плацебо: 12), были использованы для анализа эффективности (Рисунок 1). Между группами не было значительных различий в возрасте (Таблица 2).

3.2. Субъективные оценки состояния

Результат субъективной оценки состояния приведен в Таблице 3. Межгрупповое сравнение на 6 неделе показало существенную разницу в вопросах: № 35 (ощущение покалывания на коже), № 38 (ощущение вагинальной сухости), № 41 (снижение полового влечения), № 42 (неконтролируемое мочеиспускание), № 43 (частое мочеиспускание) и № 45 (беспокойство по поводу мочеиспускания). Кроме того, в сравнении между группами было значимое различие

после 12-недельного приема пищевой добавки: № 3 (внезапное ночное потоотделение), № 8 (нервозность), № 9 (чувство изолированности), № 12 (перепады настроения), № 13 (плаксивость), № 14 (чуткий сон), № 15 (трудности с засыпанием), № 29 (ощущение холода на пояснице), № 35 (ощущение покалывания кожи), № 41 (снижение полового влечения), № 42 (неконтролируемое мочеиспускание) и № 45 (беспокойство по поводу мочеиспускания).

Таблица 1 График исследования.

Наименование	Срок	Скрининг	Предварительное исследование	Период исследования	
				6 нед.	12 нед.
Информированное согласие		•			
Подбор и/или распределение		•			
Субъективная отчетность			•		•
Прием тестируемых пищевых добавок				←→	
Запись в журнал				←→	

•: Исполнение
 ←→: Ежедневная практика

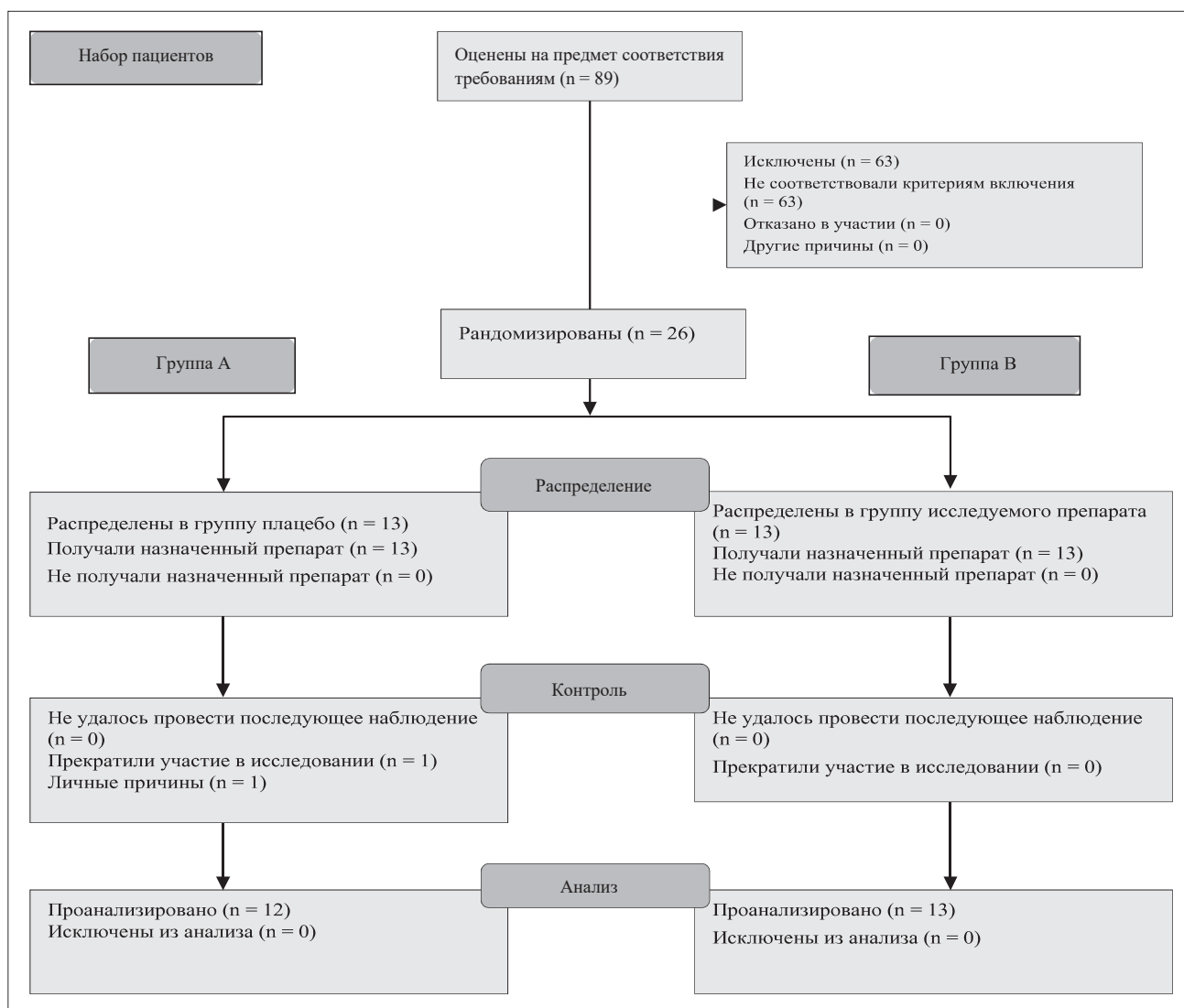


Рис. 1 Блок-схема распределения пациентов

3.3. Безопасность

Никаких нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом, в ходе отчетности не наблюдалось.

Таблица 2 Демография пациентов

Наименование	Единица измерения	Тест	Плацебо
Субъекты	Кол-во	13	12
Возраст *	Лет	50.9 ± 2.4	51.8 ± 2.5

Среднее значение ± стандартное отклонение

* Существенные различия отсутствуют

Таблица 3 Анализ результатов анкетирования (1)

№	Время	Баллы		P-значение ²⁾
		Тест (n= 13) ¹⁾	Плацебо (n= 12) ¹⁾	
№1	Исходное значение	2.5 ± 1.4	2.2 ± 1.2	0.092 *
	6 недель	1.4 ± 1.2 *	2.0 ± 1.4	
	Δ 0-6 нед.	- 1.1 ± 1.3	- 0.2 ± 1.3	0.880
	12-недель	1.5 ± 1.5 *	1.3 ± 1.2 +	
Δ 0-12 нед.	- 1.0 ± 1.3	- 0.9 ± 1.4		
№2	Исходное значение	2.1 ± 1.6	2.3 ± 1.6	0.521
	6 недель	1.4 ± 1.4	2.0 ± 1.3	0.114
	Δ 0-6 нед.	- 0.7 ± 1.7	- 0.3 ± 1.0	
	12-недель	1.5 ± 1.5	2.4 ± 1.4	
Δ 0-12 нед.	- 0.6 ± 1.3	0.1 ± 0.7		
№3	Исходное значение	1.9 ± 1.6	1.3 ± 1.5	0.126
	6 недель	0.8 ± 1.2 +	1.2 ± 1.3	0.006 **
	Δ 0-6 нед.	- 1.2 ± 2.0	- 0.2 ± 0.7	
	12-недель	0.6 ± 1.3 *	1.5 ± 1.4	
Δ 0-12 нед.	- 1.3 ± 1.6	0.2 ± 0.6		
№4	Исходное значение	1.1 ± 1.0	1.8 ± 1.3	0.915
	6 недель	0.5 ± 0.8 +	1.3 ± 1.2 *	0.717
	Δ 0-6 нед.	- 0.5 ± 1.1	- 0.5 ± 0.7	
	12-недель	0.8 ± 1.2	1.8 ± 1.2	
Δ 0-12 нед.	- 0.2 ± 1.4	- 0.1 ± 0.3		
№5	Исходное значение	1.2 ± 1.2	1.2 ± 1.3	0.655
	6 недель	0.9 ± 1.2	1.1 ± 1.1	0.611
	Δ 0-6 нед.	- 0.2 ± 1.0	- 0.1 ± 0.5	
	12-недель	1.1 ± 1.0	1.3 ± 1.3	
Δ 0-12 нед.	- 0.1 ± 1.0	0.1 ± 0.3		
№6	Исходное значение	0.5 ± 1.2	1.3 ± 1.3	0.386
	6 недель	0.4 ± 1.0	1.6 ± 1.4	0.222
	Δ 0-6 нед.	- 0.2 ± 1.3	0.3 ± 0.9	
	12-недель	0.3 ± 0.9	1.7 ± 1.4 *	
Δ 0-12 нед.	- 0.2 ± 1.5	0.3 ± 0.5		
№7	Исходное значение	2.1 ± 1.2	2.3 ± 1.2	0.876
	6 недель	1.9 ± 1.3	2.2 ± 1.1	0.825
	Δ 0-6 нед.	- 0.2 ± 1.2	- 0.1 ± 1.0	
	12-недель	2.0 ± 1.0	2.3 ± 1.0	
Δ 0-12 нед.	- 0.1 ± 1.0	0.0 ± 0.7		
№8	Исходное значение	2.8 ± 1.2	1.8 ± 1.4	0.075 *
	6 недель	1.8 ± 1.3 *	1.8 ± 1.4	< 0.001 **
	Δ 0-6 нед.	- 0.9 ± 1.3	0.1 ± 1.4	
	12-недель	1.6 ± 1.2 **	2.1 ± 1.2	
Δ 0-12 нед.	- 1.2 ± 1.2	0.3 ± 0.7		
№9	Исходное значение	1.9 ± 1.4	1.2 ± 1.2	0.148
	6 недель	1.6 ± 1.3	1.3 ± 1.2	0.003 **
	Δ 0-6 нед.	- 0.3 ± 0.9	0.2 ± 0.7	
	12-недель	1.0 ± 1.2 *	1.6 ± 1.3 +	
Δ 0-12 нед.	- 0.9 ± 1.2	0.4 ± 0.8		
№10	Исходное значение	1.6 ± 1.4	1.6 ± 1.1	0.119
	6 недель	1.3 ± 1.2	1.8 ± 1.2	0.085 *
	Δ 0-6 нед.	- 0.3 ± 0.6	0.3 ± 1.1	
	12-недель	1.2 ± 1.1	2.0 ± 1.2	
Δ 0-12 нед.	- 0.5 ± 1.5	0.4 ± 0.9		
№11	Исходное значение	1.8 ± 1.0	2.1 ± 1.2	0.634
	6 недель	1.7 ± 1.4	2.2 ± 1.3	0.053 *
	Δ 0-6 нед.	- 0.1 ± 0.9	0.1 ± 0.8	
	12-недель	1.2 ± 0.9	2.3 ± 1.2	
Δ 0-12 нед.	- 0.5 ± 1.2	0.3 ± 0.6		
№12	Исходное значение	1.6 ± 1.0	1.1 ± 0.7	0.253
	6 недель	1.5 ± 1.1	1.3 ± 0.8	0.002 **
	Δ 0-6 нед.	- 0.1 ± 0.6	0.3 ± 0.8	
	12-недель	0.8 ± 1.0 *	1.4 ± 0.7	
Δ 0-12 нед.	- 0.8 ± 0.9	0.3 ± 0.7		
№13	Исходное значение	1.4 ± 1.0	1.4 ± 1.1	0.408
	6 недель	1.2 ± 1.3	1.6 ± 1.4	0.003 **
	Δ 0-6 нед.	- 0.2 ± 1.4	0.2 ± 0.8	
	12-недель	0.8 ± 1.2 *	2.0 ± 1.3 *	
Δ 0-12 нед.	- 0.6 ± 1.0	0.6 ± 0.8		
№14	Исходное значение	2.5 ± 1.5	1.8 ± 1.3	0.282
	6 недель	2.0 ± 1.3	1.8 ± 1.5	0.001 **
	Δ 0-6 нед.	- 0.5 ± 1.1	0.0 ± 1.0	
	12-недель	1.3 ± 1.5 **	2.3 ± 1.4	
Δ 0-12 нед.	- 1.2 ± 1.2	0.5 ± 1.0		
№15	Исходное значение	2.1 ± 1.5	1.3 ± 1.1	0.407
	6 недель	1.7 ± 1.3	1.3 ± 1.2	< 0.001 **
	Δ 0-6 нед.	- 0.4 ± 1.6	0.1 ± 1.2	
	12-недель	1.1 ± 1.3 **	1.8 ± 1.1 +	
Δ 0-12 нед.	- 1.0 ± 0.8	0.6 ± 1.1		

Баллы представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (SD).

1) + p<0.1, * p<0.05, ** p<0.01 по сравнению с исходным значением.

2) + p<0.1, ** p<0.01 межгрупповое различие в изменении относительно исходных значений.

Таблица 3 Анализ результатов анкетирования (2)

№	Время	Баллы		Р-значение ²⁾
		Тест (n= 13) ¹⁾	Плацебо (n= 12) ¹⁾	
№16	Исходное значение	2.6 ± 1.3	2.3 ± 1.4	0.418
	6 недель	2.2 ± 1.1	2.3 ± 1.4	
	Δ 0-6 нед.	- 0.5 ± 1.1	- 0.1 ± 1.2	
	12-неделя	2.3 ± 1.3	2.8 ± 1.3	
	Δ 0-12 нед.	- 0.3 ± 1.0	0.4 ± 1.1	0.100
№17	Исходное значение	2.6 ± 1.4	2.3 ± 1.7	0.074 *
	6 недель	1.8 ± 1.3 **	2.3 ± 1.3	
	Δ 0-6 нед.	- 0.8 ± 0.6	0.0 ± 1.3	
	12-неделя	2.2 ± 1.2	2.2 ± 1.6	
	Δ 0-12 нед.	- 0.5 ± 1.0	- 0.1 ± 1.1	0.366
№18	Исходное значение	2.0 ± 1.2	2.3 ± 1.3	0.299
	6 недель	1.5 ± 1.0	2.3 ± 1.4	
	Δ 0-6 нед.	- 0.5 ± 1.0	- 0.1 ± 0.8	
	12-неделя	1.5 ± 1.3	2.6 ± 1.4 ⁺	
	Δ 0-12 нед.	- 0.5 ± 1.3	0.3 ± 0.5	0.092 *
№19	Исходное значение	2.0 ± 1.4	2.2 ± 1.2	0.277
	6 недель	1.7 ± 1.1	2.3 ± 1.5	
	Δ 0-6 нед.	- 0.3 ± 0.9	0.1 ± 0.8	
	12-неделя	1.8 ± 1.4	2.5 ± 1.3	
	Δ 0-12 нед.	- 0.2 ± 1.3	0.3 ± 0.9	0.222
№20	Исходное значение	2.0 ± 1.2	2.3 ± 1.1	0.302
	6 недель	1.7 ± 1.0	2.3 ± 1.1	
	Δ 0-6 нед.	- 0.3 ± 1.1	0.1 ± 0.7	
	12-неделя	1.7 ± 1.2	2.2 ± 1.4	
	Δ 0-12 нед.	- 0.3 ± 1.8	- 0.1 ± 1.0	0.701
№21	Исходное значение	0.9 ± 1.3	1.5 ± 1.2	0.302
	6 недель	1.2 ± 1.4	1.4 ± 1.2	
	Δ 0-6 нед.	0.3 ± 1.0	- 0.1 ± 0.8	
	12-неделя	1.2 ± 1.7	1.7 ± 1.2	
	Δ 0-12 нед.	0.2 ± 1.1	0.2 ± 1.2	0.890
№22	Исходное значение	1.3 ± 1.5	2.3 ± 1.4	0.478
	6 недель	1.2 ± 1.5	1.9 ± 1.2	
	Δ 0-6 нед.	- 0.1 ± 1.0	- 0.4 ± 1.4	
	12-неделя	1.4 ± 1.7	2.5 ± 1.2	
	Δ 0-12 нед.	0.1 ± 1.2	0.2 ± 0.6	0.815
№23	Исходное значение	2.1 ± 1.6	2.1 ± 1.2	0.837
	6 недель	2.0 ± 1.3	1.9 ± 1.2	
	Δ 0-6 нед.	- 0.1 ± 0.9	- 0.2 ± 1.3	
	12-неделя	1.6 ± 1.6	2.3 ± 1.2	
	Δ 0-12 нед.	- 0.5 ± 1.4	0.3 ± 1.1	0.177
№24	Исходное значение	0.6 ± 1.2	1.6 ± 1.5	0.972
	6 недель	0.5 ± 0.8	1.4 ± 1.4	
	Δ 0-6 нед.	- 0.2 ± 0.8	- 0.2 ± 1.0	
	12-неделя	0.4 ± 0.7	1.9 ± 1.6	
	Δ 0-12 нед.	- 0.2 ± 0.9	0.3 ± 0.8	0.115
№25	Исходное значение	0.5 ± 1.0	1.3 ± 1.4	0.849
	6 недель	0.3 ± 0.9	1.1 ± 1.4	
	Δ 0-6 нед.	- 0.2 ± 1.0	- 0.2 ± 0.6	
	12-неделя	0.2 ± 0.6	1.6 ± 1.5	
	Δ 0-12 нед.	- 0.3 ± 0.9	0.3 ± 0.8	0.063 *
№26	Исходное значение	2.0 ± 1.6	3.3 ± 1.0	0.744
	6 недель	2.1 ± 1.8	3.2 ± 1.3	
	Δ 0-6 нед.	0.1 ± 1.4	- 0.1 ± 0.9	
	12-неделя	1.8 ± 1.6	3.2 ± 1.1	
	Δ 0-12 нед.	- 0.2 ± 1.3	- 0.1 ± 1.0	0.884
№27	Исходное значение	2.2 ± 1.5	1.9 ± 1.4	0.908
	6 недель	1.8 ± 1.3	1.6 ± 1.6	
	Δ 0-6 нед.	- 0.4 ± 1.4	- 0.3 ± 0.7	
	12-неделя	1.1 ± 1.3 *	1.8 ± 1.5	
	Δ 0-12 нед.	- 1.1 ± 1.6	- 0.2 ± 0.4	0.069 *
№28	Исходное значение	2.2 ± 1.5	2.5 ± 1.3	0.952
	6 недель	1.8 ± 1.5	2.2 ± 1.9	
	Δ 0-6 нед.	- 0.3 ± 1.3	- 0.3 ± 0.8	
	12-неделя	1.4 ± 1.5 ⁺	2.4 ± 1.4	
	Δ 0-12 нед.	- 0.8 ± 1.5	- 0.1 ± 0.3	0.142
№29	Исходное значение	1.5 ± 1.6	2.2 ± 1.3	0.614
	6 недель	1.5 ± 1.5	1.9 ± 1.5	
	Δ 0-6 нед.	0.0 ± 1.6	- 0.3 ± 0.6	
	12-неделя	0.8 ± 1.3 ⁺	2.4 ± 1.1	
	Δ 0-12 нед.	- 0.7 ± 1.3	0.3 ± 0.6	0.034 *
№30	Исходное значение	0.5 ± 1.0	1.3 ± 1.1	0.465
	6 недель	0.7 ± 1.2	1.2 ± 1.3	
	Δ 0-6 нед.	0.2 ± 0.9	- 0.1 ± 0.7	
	12-неделя	0.8 ± 1.2	1.3 ± 1.1 ⁺	
	Δ 0-12 нед.	0.3 ± 0.9	0.1 ± 0.3	0.440

Баллы представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (SD).

1) * p<0.1, * p<0.05, ** p<0.01 по сравнению с исходным значением.

2) * p<0.1, ** p<0.01 межгрупповое различие в изменении относительно исходных значений.

Таблица 3 Анализ результатов анкетирования (3)

No.	Время	Баллы		P-значение ²⁾
		Тест (n= 13) ¹⁾	Плацебо (n= 12) ¹⁾	
№31	Исходное значение	1.1 ± 1.2	1.0 ± 1.1	0.538
	6 недель	1.2 ± 1.1	0.9 ± 0.9	
	Δ 0-6 нед.	- 0.2 ± 1.2	- 0.1 ± 0.5	0.064 *
	12-недель	0.6 ± 1.0	1.3 ± 1.1	
Δ 0-12 нед.	- 0.5 ± 1.3	0.3 ± 0.7		
№32	Исходное значение	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.9	0.717
	6 недель	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.5	
	Δ 0-6 нед.	- 0.1 ± 0.5	- 0.2 ± 0.7	0.718
	12-недель	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4	
Δ 0-12 нед.	- 0.2 ± 0.4	- 0.3 ± 0.9		
№33	Исходное значение	1.8 ± 1.4	2.8 ± 0.8	0.580
	6 недель	1.2 ± 1.0 *	2.4 ± 1.0 +	
	Δ 0-6 нед.	- 0.6 ± 1.0	- 0.4 ± 0.8	0.082 *
	12-недель	1.2 ± 1.0 +	2.8 ± 0.8	
Δ 0-12 нед.	- 0.7 ± 1.3	0.0 ± 0.0		
№34	Исходное значение	1.3 ± 1.2	2.6 ± 1.2	0.170
	6 недель	0.5 ± 0.8 +	2.4 ± 1.2	
	Δ 0-6 нед.	- 0.8 ± 1.3	- 0.2 ± 0.7	0.215
	12-недель	0.8 ± 1.1	2.7 ± 1.2	
Δ 0-12 нед.	- 0.5 ± 1.5	0.1 ± 0.3		
№35	Исходное значение	0.8 ± 1.2	1.5 ± 1.6	0.012 *
	6 недель	0.2 ± 0.4 *	1.9 ± 1.2	
	Δ 0-6 нед.	- 0.7 ± 1.1	0.4 ± 0.9	0.006 ##
	12-недель	0.3 ± 0.6 +	1.9 ± 1.4 +	
Δ 0-12 нед.	- 0.5 ± 0.8	0.4 ± 0.8		
№36	Исходное значение	1.1 ± 1.3	1.4 ± 1.0	0.250
	6 недель	0.4 ± 0.9	1.3 ± 1.0	
	Δ 0-6 нед.	- 0.7 ± 1.4	- 0.2 ± 0.6	0.958
	12-недель	0.8 ± 1.2	1.1 ± 1.2	
Δ 0-12 нед.	- 0.3 ± 1.4	- 0.3 ± 0.9		
№37	Исходное значение	1.5 ± 1.3	1.8 ± 1.8	0.145
	6 недель	1.0 ± 1.5	1.9 ± 1.6	
	Δ 0-6 нед.	- 0.5 ± 1.2	0.2 ± 0.8	0.142
	12-недель	0.9 ± 1.2	1.9 ± 1.4	
Δ 0-12 нед.	- 0.5 ± 1.4	0.2 ± 0.8		
№38	Исходное значение	1.4 ± 1.0	0.9 ± 0.8	0.043 #
	6 недель	0.8 ± 1.0 *	1.0 ± 0.7	
	Δ 0-6 нед.	- 0.5 ± 0.9	0.1 ± 0.5	0.296
	12-недель	0.9 ± 1.0 +	0.8 ± 1.1	
Δ 0-12 нед.	- 0.5 ± 0.8	- 0.2 ± 0.6		
№39	Исходное значение	0.9 ± 1.0	1.1 ± 1.2	0.145
	6 недель	0.5 ± 0.8 +	1.0 ± 1.2	
	Δ 0-6 нед.	- 0.5 ± 0.8	- 0.1 ± 0.5	0.802
	12-недель	0.5 ± 0.8 +	0.7 ± 0.0 +	
Δ 0-12 нед.	- 0.5 ± 0.8	- 0.4 ± 0.8		
№40	Исходное значение	1.4 ± 1.2	1.2 ± 1.1	0.619
	6 недель	1.0 ± 1.2	1.0 ± 0.7	
	Δ 0-6 нед.	- 0.4 ± 1.3	- 0.2 ± 1.1	0.200
	12-недель	0.8 ± 0.9	1.1 ± 0.8 +	
Δ 0-12 нед.	- 0.6 ± 1.2	- 0.1 ± 0.9		
№41	Исходное значение	3.0 ± 1.2	1.9 ± 1.4	< 0.001 ##
	6 недель	1.3 ± 1.3 **	2.2 ± 1.4	
	Δ 0-6 нед.	- 1.7 ± 1.5	0.3 ± 0.8	< 0.001 ##
	12-недель	1.3 ± 1.5 **	2.1 ± 1.3	
Δ 0-12 нед.	- 1.7 ± 1.6	0.2 ± 0.6		
№42	Исходное значение	1.6 ± 1.3	0.3 ± 0.7	0.014 #
	6 недель	0.6 ± 0.9 *	0.3 ± 0.5	
	Δ 0-6 нед.	- 1.0 ± 1.2	0.0 ± 0.6	0.005 ##
	12-недель	0.6 ± 1.0 **	0.3 ± 0.7	
Δ 0-12 нед.	- 1.0 ± 0.9	0.0 ± 0.7		
№43	Исходное значение	2.0 ± 1.4	1.8 ± 1.7	0.018 #
	6 недель	1.2 ± 1.1 **	1.8 ± 1.3	
	Δ 0-6 нед.	- 0.8 ± 0.9	0.1 ± 1.0	0.080 #
	12-недель	1.5 ± 1.4	2.0 ± 1.4	
Δ 0-12 нед.	- 0.5 ± 1.3	0.3 ± 0.9		
№44	Исходное значение	0.8 ± 1.1	0.6 ± 0.7	0.253
	6 недель	0.5 ± 0.9	0.6 ± 0.9	
	Δ 0-6 нед.	- 0.3 ± 0.6	0.0 ± 0.7	0.360
	12-недель	0.3 ± 0.6 +	0.3 ± 0.5 +	
Δ 0-12 нед.	- 0.5 ± 0.8	- 0.3 ± 0.5		
№45	Исходное значение	1.8 ± 1.3	0.8 ± 0.9	0.020 #
	6 недель	1.2 ± 1.1 *	0.9 ± 0.8 +	
	Δ 0-6 нед.	- 0.6 ± 0.9	0.2 ± 0.7	0.030 #
	12-недель	1.0 ± 1.1 +	1.0 ± 1.0	
Δ 0-12 нед.	- 0.8 ± 1.4	0.3 ± 1.0		

Баллы представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (SD).

1) + p<0.1, * p<0.05, ** p<0.01 по сравнению с исходным значением.

2) # p<0.1, ## p<0.01 межгрупповое различие в изменении относительно исходных значений.

4. ОБСУЖДЕНИЕ

Мы провели рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование для изучения эффективности исследуемого препарата, содержащего Пуэрарию мирифика. Цель этого исследования состояла в том, чтобы проверить, влияет ли прием пищевой добавки, содержащей Пуэрарию мирифика, на симптомы менопаузального дискомфорта.

В качестве основного результата после 6 недель приема исследуемого препарата согласно опроснику о менопаузальном дискомфорте было выявлено значительное различие в параметрах, связанных с кожными, вагинальными функциями и мочеиспусканием. Кроме того, после 12 недель результаты показали значительное различие в параметрах, связанных с ночным потоотделением, проблемами со сном и переменах в настроении. Эти результаты позволяют предположить, что прием исследуемого препарата способствовал улучшению некоторых симптомов, связанных с дискомфортом в период менопаузы. Кроме того, в качестве дополнительных результатов, не сообщалось о побочных эффектах, связанных с исследуемым препаратом, что позволило предположить безопасность применения исследуемого препарата.

Основные результаты

Исследование показало улучшение некоторых симптомов менопаузального дискомфорта в результате применения исследуемого препарата, содержащего Пуэрарию мирифика. В соответствии с данными, полученными в результате анкетирования, после приема исследуемого препарата существенным образом отличались параметры, связанные с ночным потоотделением, такие как «№ 3 (внезапное ночное потоотделение)», параметры, связанные с нестабильным настроением или нервозностью, такие как № 8, № 9, № 12 и № 13, параметры, связанные со сном, такие как № 14 и № 15, параметры, связанные с физическим нарушением, такие как № 29, № 35 и № 38, параметры, связанные с половым влечением, такие как № 41, и параметры, связанные с функцией мочеиспускания, такие как # 42, # 43 и # 45. С другой стороны, мы не наблюдали существенных различий в параметрах, связанных с физическими симптомами, такими как головокружение или головная боль, и в параметрах, связанных с когнитивными функциями, такими как память или забывчивость. Анкета, использованная для этого исследования, была подготовлена врачом-руководителем исследования, который обращался к нескольким менопаузальным индексам, таким как индекс Куппермана (менопаузальный)^{7) 8)} или климактерическая шкала Грина^{9) 10)} для диагностики менопаузального дискомфорта¹¹⁾. Благодаря этой подготовке, тест позволил нам оценить не только страдают ли испытуемые от симптомов менопаузального дискомфорта, но и как исследуемый препарат оказывает влияние на некоторые симптомы менопаузального дискомфорта.

В качестве активного ингредиента Пуэрария мирифика содержит пять основных изофлавоноидов (пуэрарин, дайдзин, генистин, дайдзеин и генистеин), мироэстрол и дезоксимиоэстрол. Под воздействием кислорода дезоксимиоэстрол легко превращается в мироэстрол¹²⁾.

Эти ингредиенты представляют собой фитоэстрогены, которые имитируют биологическую активность женского гормона эстрогена¹³⁾ и считаются веществом, обеспечивающим действие Пуэрарии мирифика¹⁴⁾.

В организме женщины гонадотропины выделяются из гипоталамуса во время овуляции, и эта секреция стимулирует гипофиз к выделению фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который стимулирует секрецию женских гормонов яичником. Стимуляция яичника гормоном позволяет фолликулу яичника начать созревание, и во время этого созревания выделяется эстроген¹⁵⁾. Когда вырабатывается достаточное количество эстрогена, происходит овуляция с выделением гормона желтого тела.

С другой стороны, когда женщины сталкиваются с климактерическими симптомами и секреция эстрогена становится недостаточной, гипоталамус или гипофиз постоянно стимулируют яичники, чтобы активировать секрецию эстрогена (отрицательная обратная связь). Однако адекватная секреция эстрогена не достигается из-за снижения функции яичников, в результате чего появляется постоянная гиперфункция гипоталамуса.

В конечном итоге, поскольку гипоталамус является центром вегетативной нервной системы, вегетативные функции ухудшаются, и это расстройство оказывает различные негативные воздействия на организм; часто это рассматривается в качестве одной из причин менопаузального дискомфорта ^{16) 17)}.

Считается, что, поскольку фитоэстроген, содержащийся в Пуэрарии мирифика, обладает эстрогеноподобным эффектом, он подавляет состояние гиперфункции гипоталамуса и устраняет дисфункцию вегетативной нервной системы ¹⁸⁾.

Вегетативная нервная система контролирует функции органов или кровеносных сосудов и подготавливает внутреннюю среду организма. Таким образом, считается, что симптомы, которые показали тенденцию к улучшению в этом исследовании, связаны с функциями вегетативной нервной системы.

Аффективные расстройства, такие как проблемы со сном или перепады настроения, могут быть вызваны снижением эстрогена, которое вызывает ингибирование деградации моноаминоксидазы и снижение плотности серотонина ¹⁹⁾, но они восстанавливаются и улучшаются при помощи эстроген-подобного эффекта Пуэрарии мирифика. Что касается ощущения покалывания на коже, вполне вероятно, что эстрогеноподобный эффект также привел к улучшению этого состояния, поскольку эстроген обладает функцией поддержки образования коллагена в дермальном слое ²⁰⁾.

Кроме того, половые факторы, такие как половое влечение или вагинальная сухость, напрямую связаны с эстрогеном (женский гормон), поэтому, возможно, наблюдается тенденция к улучшению. С другой стороны, считается, что симптомы, которые не показали значительного улучшения, являются симптомами, к которым эстроген не имеет непосредственного отношения, или симптомами, которые тесно связаны с факторами внешней среды или социальными факторами.

Исходя из вышеизложенного, предполагается, что прием исследуемого препарата, содержащего Пуэрарию мирифика, положительно влияет на некоторые расстройства климактерического возраста.

Дополнительные выводы

В этом исследовании информация о нежелательных явлениях была собрана с помощью письменной анкеты в ходе исследования, и никаких аномальных изменений, вызванных приемом исследуемым препаратом, не наблюдалось. В ходе проведения исследования один испытуемый прекратил участие. Причина прекращения была личной, и не имеет никакого отношения к приему исследуемого препарата. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности приема исследуемого препарата в течение 12-недельного периода исследования.

Основная информация

Неприятные симптомы менопаузального дискомфорта, как правило, значительно ухудшает качество жизни (КЖ) женщин. Однако, факт состоит в том, в Японии отсутствует широкое понимание и распространенность соответствующей информации о менопаузальном дискомфорте ^{21) 22)}. Поэтому многие женщины склонны рассматривать симптомы как естественные возрастные изменения, и симптоматически облегчать их. Кроме того, японские женщины этого возраста (около 50 лет) часто оказываются вовлеченными в такие активности, как уход за пожилыми родителями, что может ограничивать их время для

посещения врачей²³⁾. По этим причинам можно сказать, что почти все японские женщины климактерического возраста не получают регулярной медицинской помощи при менопаузальном дискомфорте. Сообщается, что обращение за помощью для облегчения неприятных симптомов приводит к потере чувства благополучия и способствует негативным чувствам²⁴⁾. Исходя из вышеприведенного обсуждения предполагается, что облегчение климактерических симптомов путем приема пищевых добавок (легких в приготовлении) может способствовать улучшению качества жизни женщин среднего возраста.

Ограничения

Менопаузальный дискомфорт также известен как «климактерические жалобы». Он отражает несколько физических симптомов при отсутствии органических заболеваний. Другими словами, во многих случаях мы не можем определить причину дискомфорта, поскольку медицинское обследование не показывает какой-либо аномалии данных. Следовательно, хотя для проверки и диагностики менопаузального дискомфорта используются различные объективные обследования^{25) 26)}, также существует неизбежная зависимость комплексного диагноза от субъективной оценки, например посредством опросника^{11) 27)}. Кроме того, поскольку возникновение симптомов тесно связано со многими факторами, такими как наличие или отсутствие работы, диетические или спортивные привычки²⁸⁾, а также тип работы или образ жизни²⁹⁾, степень выраженности симптомов существенно различается у разных людей, и из-за этого трудно судить о том, действительно ли результаты исследования связаны с приемом исследуемого препарата. Следовательно, необходимо дополнительное исследование с большим количеством испытуемых. Кроме того, чрезмерное употребление фитоэстрогена, содержащегося в Пуэрарии мирифика, как сообщается, приводит к нарушению эндокринной системы⁵⁾, важно употреблять его в умеренном количестве.

5. ВЫВОД

В заключение нами было выявлено, что прием исследуемого препарата, содержащего Пуэрарию мирифика, в течение 12 недель, способствовал улучшению симптомов менопаузального дискомфорта (ночная потливость, проблемы с мочеиспусканием, кожный дискомфорт, перепады настроения и потеря полового влечения). Кроме того, в течение 12-недельного периода испытаний не было отмечено проблем, связанных с безопасностью препарата.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Все этапы исследования были профинансированы корпорацией Хоши. Директором является Хироюки Сасагава. Все авторы утверждают, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо других отношений, которые можно было бы интерпретировать как конфликт интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1) Emiko Kawabata. The modern woman and menopausal disorders. *Jpn J Public Health*. 2010; 74: 99-104.
- 2) FDA. Dockets. Premarket Notification for *Pueraria candollei* var. *mirifica* root extract as a New Dietary Ingredient.
- 3) Cherdshewasart W; Subtang S, Dahlan W. Major isoflavonoid contents of the phytoestrogen rich-herb *Pueraria mirifica* in comparison with *Pueraria lobata*. *J Pharm Biomed Anal*. 2007; 43: 428-34.
- 4) Schoeller W, Dohrn M, Hohlweg W. Über eine oestrogene Substanz aus der Knolle der siamesischen Schlingpflanze *Butea superba*. *Naturwissenschaften*. 1940; 28: 532.
- 5) Okada Y. Potential risks and benefits of phytoestrogen in foods. *Bull. Aichi Pref. Univ. School. Bull. Aichi Pref Univ School of Nurs & Health*. 2015; 21: 1-10.
- 6) Franco OH, Chowdhury R, Troup J, et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 315: 2554-63.
- 7) Kupperman HS, Blatt MH, Wiesboden H, Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogen preparation by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol Metab* 1953; 13: 688-703.
- 8) Alder E. The Blatt Kupperman Menopausal Index : a critique. *Maturitas*. 1998; 29: 19-24.
- 9) Greene JG. Measuring the symptom dimension of quality of life : general and menopause-specific scales and their subscale structure. In : Schneider HP, ed. *Hormone Replacement Therapy and Quality of Life*. Parthenon Publishing. pp. 35-43: London, 2002.
- 10) Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 29; 25-31: 1998.
- 11) Takamatu K. Contemporary Assessment of Climacteric Complaints. *Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica*. 55; N651-659: 2004.
- 12) Chansakaow S, Ishikawa T, Seki H, et al. Identification of deoxymiroestrol as the actual rejuvenating principle of "Kwao Keur", *Pueraria mirifica*. The known miroestrol may be an artifact. 2000; *J Nat Prod*. 63; 173-5.
- 13) Yildiz F. *Phytoestrogens in functional foods*. Taylor and Francis. Limited. p.3-5, p.210-211: 2005.
- 14) CAIN JC. Miroestrol: an oestrogen from the plant *Pueraria mirifica*. *Nature*. 1960; 188; 774-7.
- 15) Chabbert Buffet N, Djakoure C, Maitre SC, et al. Regulation of the human menstrual cycle. *Front Neuroendocrinol*. 1998; 19: 151-86.
- 16) Tamaya T. Endocrinology of estrogen menopausal disorders mechanism. *Endocrinology, diabetology & metabolism*. 2001; 13: 313- 8.
- 17) Ishizuka B. Menopause of woman. Crisis mechanism of menopausal syndrome. *JIM*. 1999; 9; 680-683.
- 18) Hajirahimkhan A, Dietz BM, Bolton JL. Botanical modulation of menopausal symptoms: mechanisms of action? *Planta Med*. 2013; 79; 538-53.
- 19) Ma ZQ, Violani E, Villa F, et al. Estrogenic control of monoamine oxidase A activity in human neuroblastoma cells expressing physiological concentrations of estrogen receptor. *Eur J Pharmacol*. 1995; 284: 171-6.
- 20) Takahashi N, Iwama M, Matsumoto H, et al. Effect of Vitamin E Deficiency and/or Oral Female Sex Hormones on Aortic Connective Tissue Components in Female Rat. *Food Hygiene and Safety Science*. 1990; 31; 409-13.
- 21) Miwa Y. The fact and problem of the menopausal woman judging from telephone consultation. *Jpn J Public Health*. 2010; 74: 109-114.

- 22) Wakabayashi T, Fuku C, Nishimoto Y. Research Regarding Mental Anguish of Menopausal Women and Its Recognition. Okayama prefectural university. 1996; 3: 95-104.
- 23) Sato T. Study on Quality of life of the menopausal woman. Osaka University Knowledge Archive. 2005
- 24) Dennerstein L, Lehert P, Burger H, Dudley E. Factors affecting sexual functioning of women in the midlife years. Climacteric 1999; 2: 254-62.
- 25) Nakagawa T. Relation Between Serum Hormone Levels and Climacteric Symptoms in Middle-aged Women. J Jusen Med Soc. 1994; 103: 610-20.
- 26) Abe T, Yamaya Y, Suzuki M, et al. The Correlation Between Climacteric Symptoms and Plasma Levels of Catecholamines. Folia Endocrinologica Japonica. 1980; 56: 993-9.
- 27) Yoshiro Y. Study on climacteric symptoms in relation to ovarian function ageing and psychologic factors. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. 1989; 41: 154-60.
- 28) Kobayashi S, Uchiyama S. The Factors that are concerned with Unspecific Symptoms of Women around Climacteric. J. Wayo Women's University. 2004; 44: 99-108.
- 29) Miyaoka H. Examination of the menopausal malaise of the having a Court post woman: From the comparison result with the full-time homemaker. J. Lournal of Maternal Health. 2000: 41; 283-9.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Субъективные оценки состояния

Шкала от 0 до 4, где более низкие баллы указывают на лучший результат.

№ 1 появилось покраснение лица

№ 2 появилась потливость

№ 3 внезапное ночное потоотделение

№ 4 появилось внезапное учащенное сердцебиение в повседневной жизни

№ 5 ощущение головокружения

№ 6 ощущение звона в ушах

№ 7 ощущение беспокойства

№ 8 нервозность

№ 9 чувство изолированности

№ 10 ощущение напряженности

№ 11 ощущение раздражения

№ 12 ощущение перепадов настроения

№ 13 плаксивость

№ 14 чуткий сон

№ 15 трудности с засыпанием

№ 16 чувство усталости

№ 17 чувство недомогания

№ 18 недостаток концентрации

№ 19 проблемы с памятью

№ 20 появилась забывчивость

№ 21 ощущение головной боли

- № 22 чувство дискомфорта в пояснице
- № 23 появились отеки
- № 24 появилось онемение в руках
- № 25 появилось онемение в ногах
- № 26 появилось скованность в плечевых суставах
- № 27 появился холод в руках
- № 28 появился холод в ногах
- № 29 появился холод в пояснице
- № 30 появилась боль в животе
- № 31 появились запоры
- № 32 чувство тошноты
- № 33 появилась сухость кожи
- № 34 появился кожный зуд
- № 35 ощущения покалывания на коже
- № 36 ощущение экземы кожи
- № 37 выпадение волос
- № 38 ощущение вагинальной сухости
- № 39 появилась болезненность при сексуальном контакте
- № 40 чувство сексуального дискомфорта
- № 41 потеря полового влечения
- № 42 неконтролируемое мочеиспускание
- № 43 частое мочеиспускание
- № 44 ощущение остаточной мочи
- № 45 беспокойство по поводу мочеиспускания