

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТА GRIFFONIA 50 SEROLUTION® КОМПАНИИ BIOGENA

Влияние комбинации 5-НТР, полученного из *Griffonia simplicifolia*, L-фенилаланина и витаминов группы В на депрессию, беспокойство и стресс

Результаты плацебо-контролируемого, рандомизированного, двойного слепого, интервенционного исследования с применением продукта Griffonia⁵⁰ Serolution® Biogena

Аннотация

При депрессивных расстройствах, тревожных расстройствах и повышенной стрессовой нагрузке во многих случаях нет показаний к медикаментозному лечению. Поэтому врачи и терапевты ищут варианты лечения с применением природных средств, эффективность которых доказана не только опытом клинической практики, но и научными методами. Настоящее плацебо-контролируемое, двойное слепое, рандомизированное исследование фармакологической интервенции подтверждает, что комбинированный продукт Griffonia⁵⁰ Serolution® Biogena даёт хороший эффект при депрессии, тревожных расстройствах и стрессах.

Использование комбинации аминокислот 5-гидрокситриптофана (5-НТР из *Griffonia simplicifolia*) и L-фенилаланина, а также фосфатидилхолина и витаминов группы В приводит к измеримому улучшению показателей по шкале DASS (шкале депрессии, беспокойства и стресса, англ. Depression Anxiety Stress Scales) у пациентов, страдающих от депрессивного расстройства, тревожных расстройств или сильного индивидуального стресса. В категориях «Депрессия» и «Тревога» было достигнуто статистически значимое улучшение показателей по шкале DASS по сравнению с плацебо. Таким образом, нами получено убедительное научное подтверждение многочисленных положительных примеров из клинической практики.

Цель исследования:

Доказать, что супплементация комбинированным продуктом 5-НТР, L-фенилаланина, фосфатидилхолина и витаминов группы В приводит к измеримому улучшению симптомов у людей с депрессивными расстройствами, тревожными расстройствами и повышенной стрессовой нагрузкой.

Базовая проблематика:

5-гидрокситриптофан (5-НТР) – это ароматическая аминокислота, которая может быть образована эндогенно из незаменимой аминокислоты L-триптофана. Помимо прочего, она выступает предшественником при биосинтезе серотонина. В отличие от L-триптофана, 5-НТР не является протеиногенной и не используется для образования ниацина, а используется исключительно для превращения в серотонин.¹⁾

Серотонин играет важную роль в центральной нервной системе (ЦНС), принимая участие в регуляции настроения, ритма сна и бодрствования, контроле аппетита, толерантности к стрессу и восприятию боли.²⁾

Образование серотонина в организме инициируется ферментом триптофангидролазы, который определяет скорость превращения L-триптофана в 5-гидрокситриптофан. На следующем этапе происходит декарбоксилирование 5-НТР с помощью ароматической L-аминокислоты декарбоксилазы до нейротрансмиттера серотонина (рис. 1). На активность триптофангидролазы могут влиять такие факторы, как резистентность к инсулину, стресс, дефицит магния или витамина В₆, что ограничивает эндогенный синтез 5-НТР и, соответственно, и синтез серотонина.³⁾ Назначая пациенту 5-НТР вместо L-триптофана, можно решить проблему ограниченной активности триптофангидролазы, поэтому использование 5-НТР

является более эффективным в терапии депрессивных расстройств, тревоги и стресса по сравнению с L-триптофаном.

Синтез серотонина происходит, главным образом, в энтерохромаффинных клетках и тучных клетках слизистой оболочки кишечника. Отсюда серотонин переносится через тромбоциты в ткани-мишени. Однако серотонин не может преодолеть гематоэнцефалический барьер, поэтому синтез серотонина также происходит в ЦНС и головном мозге.

В отличие от серотонина, как L-триптофан, так и 5-НТР могут проходить через гематоэнцефалический барьер и повышать концентрацию серотонина в ЦНС.

Рис. 1. Синтез серотонина в обмене веществ



Баланс серотонина и дофамина

Метаболические процессы серотонина тесно связаны с метаболизмом катехоламина дофамина. Оба нейротрансмиттера рассматриваются разными авторами как важные действующие лица общей системы регулирования, поскольку они влияют друг на друга при усвоении, синтезе, деградации и транспортировке.

Например, и серотонин, и дофамин, как и их прекурсоры, при усвоении в организме прибегают к одному и тому же транспортному механизму, использующему ОКТ (органический катионный транспортер, англ. OCT). Поэтому увеличение потребления 5-НТР может в долгосрочной перспективе спровоцировать дефицит дофамина, т. е. избыточное поступление 5-НТР отрицательно сказывается на усвоении прекурсоров дофамина – L-фенилаланина и тирозина. Возникающий в результате этого дефицит дофамина может снизить эффективность лечения с помощью 5-НТР. Поэтому комбинированный прием прекурсоров серотонина и дофамина в количестве, содержащемся в исследуемом препарате, считается целесообразным при лечении заболеваний, связанных с нейротрансмиттерами.⁴⁾

Депрессии и депрессивные расстройства

Использование 5-НТР в качестве альтернативной терапии натуральными средствами при депрессивных расстройствах и депрессии получает хорошие отзывы в клинической практике, в первую очередь, благодаря малому количеству потенциальных побочных эффектов. Доказано, что более высокий уровень серотонина в спинномозговой жидкости может улучшить симптомы депрессивных заболеваний. 5-НТР, в отличие от серотонина, может проходить гематоэнцефалический барьер и не зависит от активности триптофангидролазы. В связи с этим он, по-видимому, благоприятно влияет на уровень серотонина в ЦНС и, следовательно, на депрессивные заболевания.

В нескольких исследованиях было проанализировано использование 5-НТР в качестве естественного антидепрессанта. Первое клиническое исследование было проведено еще в 1972 году и на примере 107 пациентов с депрессией документально показало, что заместительная терапия в дозировке 50–300 мг 5-НТР у 69 % участников по истечении 2-х недель привела к значительным улучшениям.⁵⁾

В другом пилотном исследовании на примере 58 участников исследования было показано, что ежедневный прием 150–300 мг 5-НТР в течение 3-х недель привел к положительным результатам у 68 % участников. Авторы этого исследования приходят к заключению, что эндогенные депрессии, такие как возрастные депрессии, являются основными показаниями к использованию добавок с 5-НТР.⁶⁾

Недавнее сравнительное исследование 70 депрессивных пациентов, получавших 5-НТР или флуоксетин, подтверждает эквивалентность аминокислоты с медикаментом. Уже дозировка 150 мг 5-НТР ежедневно через 2 недели показала свою эффективность.⁷⁾

Тревожные расстройства

Для таких показаний, как тревога и панические расстройства, также есть данные о положительном эффекте 5-НТР. Так, 5-НТР-содержащий экстракт *Griffonia simplicifolia* в ходе тестирования на животных оказывает анксиолитическое действие на крыс.⁸⁾ Первое экспериментальное исследование уже в 1985 году показало, что 5-НТР приводит к значительному снижению показателей по применяемым шкалам тревоги.⁹⁾

У 93 % выбранных для исследования детей с ночной тревожностью лечение с помощью 5-НТР принесло положительный эффект уже через месяц. Через шесть месяцев у 83 % детей, получавших лечение, кошмары прекратились (в контрольной группе: 28 %). На основании этого авторы делают вывод, что 5-НТР способен модулировать уровень возбуждения у детей и обеспечить долгосрочное улучшение при ночных страхах.¹⁰⁾ При экспериментально вызванных симптомах паники 200 мг 5-НТР смогли значительно снизить интенсивность симптомов.¹¹⁾

Солидные результаты уже были получены ранее для пациентов с паническими расстройствами, но не для здоровых участников исследований.¹²⁾

Стресс

Хронический стресс может снизить активность триптофангидролазы и тем самым повлиять на серотонинергическую систему.¹³⁾ Опубликованные исследования, посвященные непосредственному влиянию 5-НТР-замещения на симптомы стресса, на настоящий момент отсутствуют. Однако из практики известно, что постоянный стресс может способствовать развитию депрессии (стрессовая депрессия). И наоборот, есть доказательства того, что люди с имеющейся депрессией менее устойчивы к стрессу из-за нарушенного баланса серотонина.

Исследование

На основании этих данных и положительных отзывов, полученных на практике, продукт Griffonia⁵⁰ Serolution® Biogena был протестирован на действие при депрессии, тревожных расстройствах и стрессовых нагрузках по сравнению с плацебо.

Методика:

Это было проспективное, плацебо-контролируемое, рандомизированное слепое исследование, проведенное в ноябре/декабре 2014 года. В исследовании была использована шкала DASS (Depression Anxiety Stress Scales). Опрос участников проводился в электронном виде (онлайн-опрос с помощью LamaPoll, Langner Maibaum Notev GbR, Berlin1).

Материал:

Тестированию подвергался продукт Griffonia⁵⁰ Serolution® Biogena, предназначенный для медицинских целей. Комбинированный продукт содержит на суточную дозу (= 2 капсулы):

5-гидрокситриптофан (из <i>Griffonia simplicifolia</i>)	100 мг
L-фенилаланин	100 мг
Фосфатидилхолин	40 мг
Витамины группы В	
Ниацин	36 мг
Пантотеновая кислота	12 мг
Витамин В ₆	4 мг
Витамин В ₂	3,2 мг
Витамин В ₁	2,8 мг
Фолиевая кислота	400 мкг
Биотин	300 мкг
Витамин В ₁₂	2 мкг

Препарат плацебо содержал только порошок целлюлозы.

Отбор участников исследования

В общей сложности, в исследовании приняли участие 81 доброволец с признаками депрессии, беспокойства и/или сильного стресса. Набор участников производился через врачей-партнеров Компании Biogena и на тематических публичных мероприятиях с участием врачей в Зальцбурге и Вене. В итоге в группы исследуемого продукта и плацебо допускались и впоследствии подвергались оценке только те участники, которые соответствовали критериям включения по шкале DASS (критериям отсеивания). Это означает, что у всех участников, чье состояние подлежало анализу, в начале исследования на самом деле присутствовали депрессивное расстройство, тревожное расстройство или повышенная стрессовая нагрузка.

Ход исследования

Участники (TN) в начале интервенции заполнили вопросник самооценки международного образца (шкала DASS), направленный им в электронном виде. В общей сложности, в опросе приняли участие 81 человек. Распределение в группу исследуемого препарата (n = 40) или группу плацебо (n = 41) было рандомизировано. Эти две группы существенно не отличались по возрасту, полу и исходным значениям по критериям DASS. Отправка соответствующего препарата (Griffonia⁵⁰ Serolution® Biogena или плацебо) была осуществлена через стороннюю логистическую компанию. В этих процессах руководители исследования не участвовали.

Участникам было предписано принимать по 2 x 1 капсулы исследуемого продукта ежедневно в течение трех недель. По возникающим вопросам или в случае непредвиденных симптомов участники могли связаться с руководителями медицинского исследования по телефону или по электронной почте.

По истечении трех недель участники снова получили по электронной почте вопросник DASS. Как в группе исследуемого препарата, так и в группе плацебо две анкеты не были возвращены.

В группе плацебо 6 участников были исключены из оценки (2 участника из-за отмены приема, 4 участника из-за приема дополнительных лекарств). В группе исследуемого продукта не пришлось исключать из оценки ни одного участника.

Из 38 участников группы исследуемого продукта на начало исследования показатели 26 участников располагались выше соответствующего значения отсечения для депрессии, 19 – выше значения тревоги, а 29 соответствовали критериям стресса.

Среди 31 участника группы плацебо на начало исследования показатели 20 участников располагались выше уровня отсечения для депрессии, 13 – выше уровня тревоги и 23 – выше уровня стресса.

К окончательной оценке допускались только те участники, у которых в начале эксперимента были обнаружены депрессия, тревожное расстройство и/или повышенная стрессовая нагрузка (рис. 2).

Шкала DASS (шкала депрессии, беспокойства и страха, англ. Depression Anxiety Stress Scales)

Вопросник DASS представляет собой разработанный Lovibond et al. (2004) опросный лист для самообследования, состоящий из 42 вопросов. Он позволяет измерить уровень депрессивности, тревожности и индивидуальной стрессовой нагрузки, причём на каждую категорию приходится по 14 вопросов. Анкета переведена на более чем 25 языков и не требует лицензии для использования (общественное достояние). Для настоящего исследования применялась немецкоязычная версия вопросника авторов Nilges, Korb и Essau.

Варианты ответов на вопросы о депрессии, тревоге и стрессе располагаются в диапазоне от 0 («совсем не подходит») до 3 («подходит постоянно или большую часть времени»). Все элементы располагаются в одном направлении, суммы шкал рассчитываются путем простого сложения. Для оценки были использованы предлагаемые Lovibond et al. предлагаемые критерии отсечения (Cut-offs) (табл. 1):

- Проблемное значение (критерий отсечения) для депрессии (повышенная вероятность наличия депрессивного расстройства) составляет ≥ 10 баллов
- Проблемное значение для тревожного расстройства составляет ≥ 8 баллов
- Критерий отсечения для повышенной стрессовой нагрузки составляет ≥ 5 баллов

Сокращение 2. Выбор субъекта и исключение



Таблица 1. Классификация DASS по тяжести расстройства (Lovibond et al., 2004 г.)

	Депрессия	Страх	Стресс
Нормальный	0-9	0-7	0-14
Мягкий	10-13	8-9	15-18
Умеренный	14-20	10-14	19-25
Тяжёлый	21-27	15-19	26-33
Очень тяжёлый	28+	20+	34+

Статистический анализ

Статистическая оценка была проведена с помощью IBM SPSS Statistics 20.

Результаты:

Оценка данных показала заметные, частично статистически значимые улучшения по сравнению с плацебо во всех трех категориях.

Депрессия:

В общей сложности в начале исследования 46 участников (исследуемый продукт n = 26, плацебо n = 20) продемонстрировали наличие депрессивного расстройства, что выразилось в уровне депрессии по шкале DASS, превышающем уровень отсечения ≥ 10 баллов по этой шкале. Благодаря интервенции Griffonia⁵⁰ Serolution®, общий уровень депрессии по шкале DASS снизился на 9,0 баллов – с 19,8 баллов в среднем до 10,8 баллов в среднем. Это соответствует улучшению на 45 %. В группе плацебо показатель депрессии уменьшился всего на 4,1 балла – с 18,1 до 14,0 баллов (22 %) (рис. 3).

Улучшение показателя депрессивного расстройства в группе исследуемого продукта по сравнению с группой плацебо статистически значимо ($p < 0,05$). Если рассматривать подкатегории, то результаты для таких подкатегорий, как «Обесценивание жизни» и «Отсутствие интереса/вовлеченности» также являются статистически значимыми (табл. 2).

Рис. 3. Изменение уровня депрессии в результате 3-недельной интервенции исследуемым продуктом (n = 26) и плацебо (n = 20), статистически значимые результаты (p < 0,05)

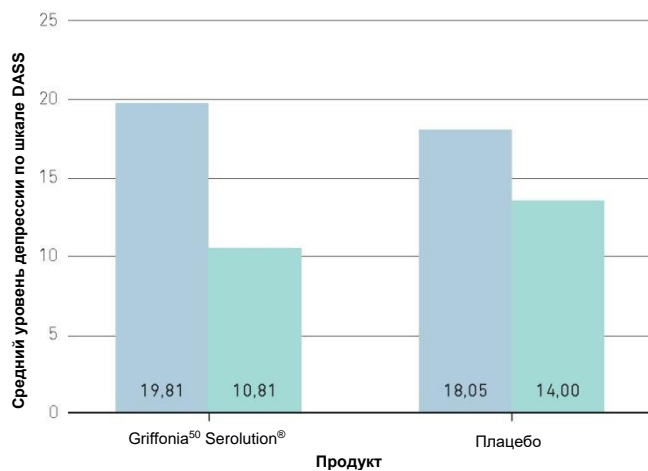


Таблица 2. Изменение и статистическая значимость показателей по подкатегориям депрессии

Только TN с начальным уровнем депрессии 10 или выше		Продукт	N (T = 0)	Среднее изменение T = 0 / T = 3 недели	Значимость
Депрессия Основной показатель	Депрессия Суммарный показатель	Griffonia ⁵⁰ Serolution®	26	-9,00	0,036 p < 0,05
		Плацебо	20	-4,05	
Депрессия Подкатегории	Дисфория	Griffonia ⁵⁰ Serolution®	26	-1,35	0,223
		Плацебо	20	-0,80	
	Безнадёжность	Griffonia ⁵⁰ Serolution®	26	-1,19	0,200
		Плацебо	20	-0,65	
	Обесценивание жизни	Griffonia ⁵⁰ Serolution®	26	-1,08	0,009 p < 0,01
		Плацебо	20	0,10	
Самоуничтожение	Griffonia ⁵⁰ Serolution®	26	-1,35	0,282	
	Плацебо	20	-0,80		
Отсутствие интереса/вовлеченности	Griffonia ⁵⁰ Serolution®	26	-1,42	0,028 p < 0,05	
	Плацебо	20	-0,35		
Ангедония	Griffonia ⁵⁰ Serolution®	26	-1,23	0,211	
	Плацебо	20	-0,70		
Инертность	Griffonia ⁵⁰ Serolution®	26	-1,38	0,317	
	Плацебо	20	-0,85		

Тревожные расстройства

Для оценки в категории «Тревога» были отобраны в общей сложности 34 участника (исследуемый препарат – n = 19; плацебо – n = 15), у которых в начале вмешательства значение DASS было уровня, определенного для тревожных расстройств, составлявшего ≥ 8 . Благодаря супплементации исследуемым препаратом общий уровень тревожности в группе исследуемого продукта сократился на 9,6 баллов – с 15,3 до 5,6. Это соответствует улучшению на 63 %. В группе плацебо этот показатель снизился на 4,9 балла – с 14,2 до 9,3 (34 %) (рис. 4). Улучшение состояния тревожных расстройств в группе исследуемого продукта статистически значимо по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). В подкатегориях элементы «Автономное возбуждение» и «Субъективное ощущение тревожности» показали статистически значимое улучшение (табл. 3).

Рис. 4. Изменение уровня тревожности, вызванное 3-недельной интервенцией исследуемым продуктом (n = 19) и плацебо (n = 15), статистически значимые результаты (p < 0,05)

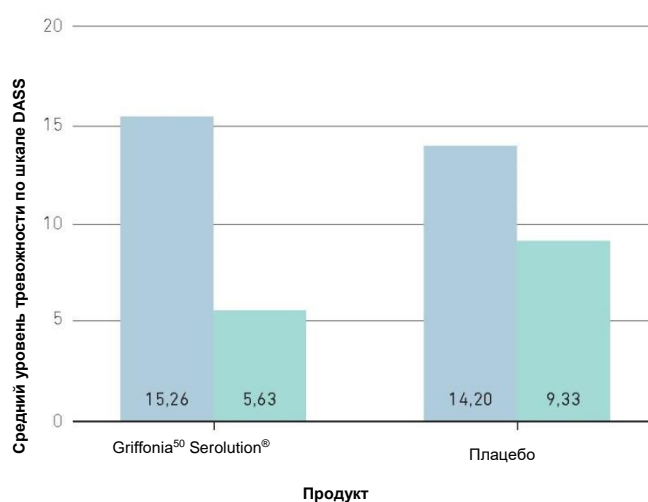


Таблица 3. Изменение и статистическая значимость результатов по подкатегориям тревожности

Только TN с начальным уровнем тревожности 8 или выше		Продукт	N (T=0)	Средн. изменение T = 0 / T = 3 недели	Значимость
Тревожность Основной показатель	Тревожность Суммарный показатель	Griffonia ⁵⁰ Serolution®	19	-9,63	0,027 p < 0,05
		Плацебо	15	-4,87	
Тревожность Подкатегории	Автономное возбуждение	Griffonia ⁵⁰ Serolution®	19	-3,47	0,047 p 0,05
		Плацебо	15	-1,40	
	Скелетная мускулатура	Griffonia ⁵⁰ Serolution®	19	-1,16	0,374
		Плацебо	15	-0,73	
Ситуативная тревожность	Griffonia ⁵⁰ Serolution®	19	-2,37	0,651	
	Плацебо	15	-2,00		
Субъективное переживание тревожности	Griffonia ⁵⁰ Serolution®	19	-2,63	0,021 p < 0,05	
	Плацебо	15	-0,73		

Стрессовая нагрузка:

Шкала DASS также используется для определения индивидуальной стрессовой нагрузки. В целом, уровень стресса у 52 участников был выше критерия отсечения для повышенного стресса: ≥ 15 (исследуемый препарат $n = 29$, плацебо $n = 23$).

Здесь также благодаря Biogena Griffonia⁵⁰ Serolution[®] были достигнуты значительные улучшения. Средний показатель стресса снизился в группе исследуемого препарата на 13,1 балла с 26,2 до 13,1. Это соответствует улучшению на 50%. В группе плацебо показатель снизился на 9,4 балла с 24,0 до 14,6 (39 %) (рис. 5; табл. 41).

Рис. 5 Изменение показателей стресса по шкале DASS после 3-недельной интервенции исследуемым продуктом (n = 29) и плацебо (n = 23)

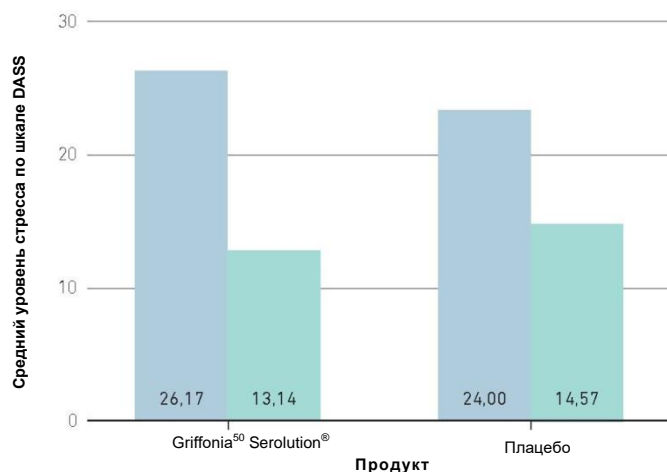


Таблица 4. Изменение и статистическая значимость категории «Стресс»

Только TN с начальным уровнем стресса 15 или выше		Продукт	N (T = 0)	Среднее изменение T = 0 / T = 3 недели	Значимость
Основной показатель стресса	Суммарный показатель стресса	Griffonia ⁵⁰ Serolution [®]	29	-13,03	0,160
		Плацебо	23	-9,43	
Стресс Подкатегории	Сложности с расслаблением	Griffonia ⁵⁰ Serolution [®]	29	-3,00	0,172
		Плацебо	23	-2,09	
	Нервное возбуждение	Griffonia ⁵⁰ Serolution [®]	29	-2,55	0,170
		Плацебо	23	-1,91	
	Легко выйти из себя	Griffonia ⁵⁰ Serolution [®]	29	-3,17	0,069
		Плацебо	23	-2,04	
	Раздражительность или реактивность	Griffonia ⁵⁰ Serolution [®]	29	-2,34	0,807
		Плацебо	23	-2,17	
Нетерпеливость	Griffonia ⁵⁰ Serolution [®]	29	-1,97	0,176	
	Плацебо	23	-1,22		

Выводы:

Для пациентов с депрессией, тревожными расстройствами и повышенной стрессовой нагрузкой, которые не хотят прибегать к фармакологическому лечению, или которым оно не показано, врачи и терапевты ищут варианты лечения природными средствами. Использование препаратов, подходящих в качестве альтернативы лекарствам или как вариант без интервенции, обычно обосновывается опытными данными, полученными в клинической практике. В случае если исследования имеются, они зачастую касаются исследования эффективности только одного вещества, например, 5-НТР. Поэтому научное доказательство эффективности комбинированных препаратов, давно используемых и завоевавших признание в терапевтической практике, будет по праву востребовано у врачей и терапевтов.

Полученные результаты плацебо-контролируемой интервенции подтверждают данные практических наблюдений, доказавшие хороший эффект комбинированного препарата Griffonia⁵⁰ Serolution[®] Biogena при депрессии, тревожных расстройствах и стрессах.

Использование Griffonia⁵⁰ Serolution[®] Biogena, сочетание аминокислот 5-НТР, L-фенилаланина, фосфатидилхолина и витаминов группы В оказывает заметное и измеримое терапевтическое воздействие на пациентов, страдающих от депрессивного расстройства, тревожных расстройств или сильного индивидуального стресса.

По сравнению с эффектом плацебо, который обычно ярко проявляется при психических заболеваниях, удалось добиться статистически значимого улучшения в категориях «Депрессия» и «Тревожность». Таким образом, было получено убедительное научное подтверждение многочисленных свидетельств из клинической практики.

Авторы благодарят:

Д-ра Йоханнеса Туиса, Барбару Дворак и д-ра Марию Гассер за помощь в отборе и сопровождении участников.

Библиография:

- 1) Birdsall, T. 1998. 5-Hydroxytryptophan: A Clinically-effective Serotonin Precursor. *Altern Med Rev.* 3(4):271-80.
- 2,3) Gröber, U. 2011. Arzneimittel und Mikronährstoffe - Medikationsorientierte Supplementierung. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Штутгарт. С. 342
- 4) Hinz, M. et al. 2012. 5-HTP efficacy and contraindications *Neuropsychiatr Dis Treat.* 8: 323-8.
- 5) Sano, I. 1972. L-5-Hydroxytryptophan-(L-5-HTP) therapy. *Folia Psychiatr Neurol Jpn.* 26: 7-17, цит. по Jangid, P 2013.
- 6) Nakajima, T. et al. 1 978. Clinical evaluation of 5-hydroxy-L-tryptophan as an antidepressant drug. *Folia Psychiatr Neurol Jpn.* 32 (2): 223-30.
- 7) Jangid, P et al. 2013. Comparative study of efficacy of l-5-hydroxytryptophan and fluoxetine in patients presenting with first depressive episode. *Asian J Psychiatr.* 6 (1): 29-34.
- 8) Carnevale, G. et al. 2011. Anxiolytic-like effect of Griffonia simplicifolia Baill. seed extract in rats. *Phytomedicine* 18(1 0):848-51.
- 9) Kahn, R. S. et al. 1 985. L-5-hydroxytryptophan in the treatment of anxiety disorders. *J Affect Disord.* 8 (2): 1 97-200.
- 10) Bruni, O. et al. 2004. L-5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *Eur J Pediatr.* 1 63 (7): 402-7.
- 11) Maron, E. et al. 2004. The effect of 5-hydroxytryptophan on cholecystokinin-4-induced panic attacks in healthy volunteers. *J Psychopharmacol.* 18 (2): 194-9
- 12) Schruers, K. et al. 2002. Acute L-5-hydroxytryptophan administration inhibits carbon dioxide-induced panic in panic disorder patients *Psychiatry RES.* 1 1 3 (3):237-43.
- 13) Browne, C. A. et al. 2011. Differential stress-induced alterations in tryptophan hydroxylase activity and serotonin turnover in two inbred mouse strains *Neuropharmacology* 60(4):683-91.

Авторы исследования Компании Biogen



Руководитель исследования:
Д-р мед. Вальтер Вюрер
Врач общей практики
А-5020 Зальцбург (Австрия)



Барбара Фэт-Нойбауэр
Дипломированный экотрофолог .
Руководитель отдела НИОКР Компании
«Biogen»



Д-р Ина Фибан
Ответственная за планирование
исследований
научного отдела Компании Biogen

Зальцбург, июнь 2015 г.