

## ANXI 107 PEAMISE TOIMEAINE (EP107TM) TÕHUSUS

### ÄREVUSE SÜMPTOMITE KORRAL

Prekliinilised ja inimestel teostatud uuringud näitavad, et spetsiaalselt standardiseeritud ahtalehelise siilkübara juure (*Echinacea Angustifolia Radix*), EP107TM ekstrakt võib leevendada nii kliinilise kui kerge ärevusega seotud sümptomeid.

Lisaks üldisele huvile kliinilise tasandi ärevuse vastu maailmas on viimasel ajal üha enam tähelepanu pööratud ärevuse alamkännise (kergetele) ärevusprobleemidele. Eriti seetõttu, et alampiiriliste ärevushäirete levimus on suurem. Ärevuse kergete vormide tähelepanuta jätmine võib viia tõsisemate ärevushäirete (sh paanikahäire, agorafobia, sotsiaalne foobia, lihtne foobia, generaliseerunud ärevushäire ja obsessiiv-kompulsiivne häire) tekkimiseni ning võib kolmekordistada riski tõsise depressiooni tekkeks. EP107TM peamiseks sihtrühmaks on inimesed, kellel esineb kerge ärevuse vorm.

Käesolevas dokumendis kirjeldatud EP107TM tõhususe ja ohutusprofiili põhjal võib Anxi 107 ablette tarbida igaüks, kes kogeb aegajalt ärevust, mida enamik meist sageli oma elu jooksul kogeb. Uued uuringud (veel avaldamisel) on näidanud ka emotsionaalse heaolu paranemist.

### ANXI 107, EP107TM ARENDUS

Toote 8-aastase arendusetapi jooksul viinud läbi ulatuslikke teadusuuringuid ning 4 prekliinilist (loomkatset) ja 4 inimkatset Euroopa Liidus, Ungaris.

Uuringuid ja kliinilisi uuringuid juhtisid teadlased prof. Tamas Freund (Ungari Teaduste Akadeemia president, Euroopa Neuroteaduslike Ühingute Föderatsiooni endine president) ja prof. Joseph Haller (Eksperimentaalmeditsiini Instituudi käitumisneurobioloogia osakonna asutaja).

Uuringud näitavad **Anxi 107** tablettide peamise toimeaine EP107TM ekstrakti anksiolüütilist toimet. Neljast uuringust kolmes esines esialgu kerge, alamkännise, st mittekliinilise taseme ärevus ja ühes uuringus diagnoositi neil üldine ärevushäire. Nende seisund paranes statistiliselt oluliselt pärast meie patendiga kaitstud ahtalehelise siilkübara juure (*Echinacea Angustifolia Radix*) ekstrakti, EP107TM võtmist.

## INIMESTEL TEOSTATUD UURING 1

### Unikaalselt standardiseeritud ahtalehelise siilkübara juure preparaatide mõju ärevusele - esimene pilootuuring

- ✓ 7 tervet vabatahtlikku vanuses 18-70 aastat (keskmiselt 35,3 aastat), kellel oli kerge, allapoole piirmäära jääv ärevus, kuid kes ei saanud ravimit ega psühhoteraapiat.
- ✓ 7-päevane uuring koos 2-nädalase katkestusperioodiga, mil tablette ei manustatud, kuid registreeriti ärevuse skoorid.
- ✓ Ärevust hinnati STAI skooriga (*State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger et al., 1983)*), mida tavaliselt kasutatakse ärevuse mõõtmiseks kliinilistes tingimustes.
- ✓ Katsealused tarbisid 2 korda päevas (hommikul ja õhtul) ahtalehelise siilkübara juure (*Echinacea Angustifolia Radix*) 2ml vedel ekstrakti.

### TULEMUSED

Mõõtmised STAI skooridega:

Measure	Baseline	after 1.5-2h	After 3rd day
State anxiety	51.9±1.9	47.5±1.4	43.9±2.0
Trait anxiety	52.4±3.5	46.9±2.1	42.8±1.1
Total score	104.3±3.9	94.4±2.5	86.7±2.2

Üllatuslikult oli STAI-skooride vähenemine võrreldes algtasemega märkimisväärne, hoolimata väikesest valimi suurusest. Erinevus algtasemest oli märkimisväärne alates 3. tarbimispäevas ( $p < 0.01$ ).

„SEE ESIMENE VÄIKE, KUID EDUKAS PILOOTUURING NÄITAS ÄREVUSSÜMPTOMITE OLULIST PARANEMIST, KINNITAS TEADLASTE POOLT UNGARI TEADUSTE AKADEEMIAS TEHTUD PREKLIINILISI UURINGUID, UURIMISTÖÖD JA VARASEMAT KIRJANDUSE ANALÜÜSI NING AITAS VEELGI PARANDADA TOODET, AITADES PAREMINI MÕISTA, MILLISTE KOOSTISOSADE PROFIILI ON TAIMEST VAJA ANKSIOLÜÜTILISE TOIME SAAVUTAMISEKS.“

## INIMESTEL TEOSTATUD UURING 2

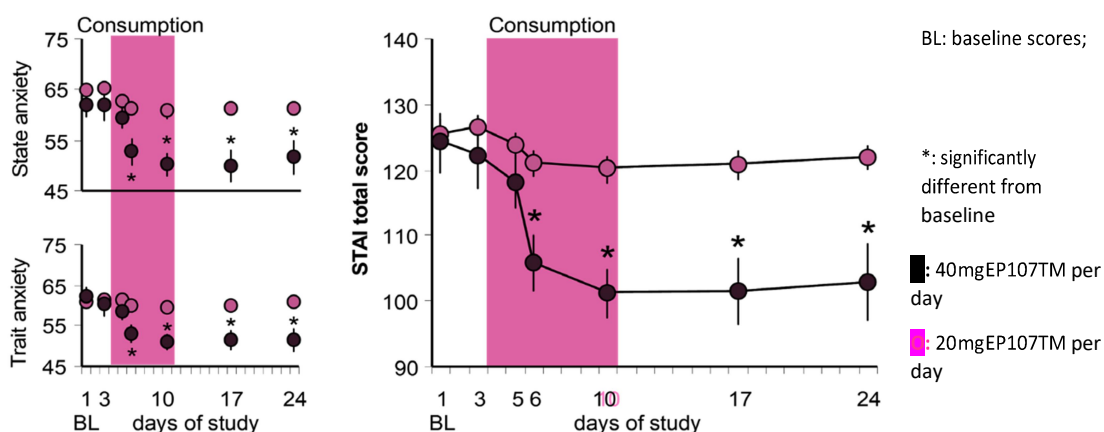
### Ainulaadse ahtalehelise siilkübara juure (*Echinacea Angustifolia Radix*) ekstrakti mõju tervetel isikutel - 2013. aastal avaldatud randomiseeritud, doosikontrollitud uuring

- ✓ 32 tervet vabatahtlikku. (66% naised), vanuses 26-73 aastat (keskmiselt 40,8), keda hindas koolitatud psühhiaater ja kelle puhul ei leitud kliinilisel tasemel ärevust. Selle ja nende inventuuri skooride põhjal võib neid liigitada kerget, alamkännise tasemel ärevust näitavateks isikuteks.
- ✓ 7-päevane uuring koos 2-nädalase katkestusperioodiga, mil ekstrakti ei manustatud.
- ✓ Ärevust hinnati STAI skooridega.
- ✓ Katseisikud tarvitasid tablette, mis sisaldasid 20 mg EP107TM ekstrakti. Pooled osalejatest tarbisid ühe tableti päevas, teine pool aga kaks tabletti päevas. Katseisikud jaotati juhuslikult nendesse rühmadesse. Ei uuringutöötajad ega katsealused ei olnud teadlikud efektiivsusest annusest.
- ✓ Kaasamiskriteeriumid: (i) vanus üle 18 aasta, (ii) otsustusvõime; (iii) STAI skoor üle 45 punkti ükskõik millises STAI alaskaalas sõelumisviisidil; (iv) isiklikult allkirjastatud ja dateeritud informeeritud nõusoleku dokument; (v) suutlikkus ja valmisolek osaleda viisiidel, raviplaanis ja muudes protseduurides.
- ✓ Väljaarvamiskriteeriumid: (i) mis tahes DSM-IV I telje häire uuringule eelnenud 6 kuu jooksul; ii) sama perioodi jooksul saadud psühhotroopsed ravimid või psühhoteeraapia; iii) mis tahes II telje häire (nt antisotsiaalne või piiripealne isiksusehäire); iv) allergia perekonda Asteraceae kuuluvate taimede suhtes; v) AIDS või vähk mis tahes kujul; vi) rasedus.
- ✓ Statistika: Andmeid analüüsiti kahefaktorilise korduvanalüüsi ANOVA abil.

## TULEMUSED

Mõlemad algväärtused olid statistiliselt sarnased. Väiksem annus (20 mg/päevas) põhjustas STAI-skooride mitteolulise varieerumise. Seevastu suurem annus (40 mg/päevas) vähendas kolmandal tarbimispäeval võrreldes algtasemega märkimisväärselt nii seisundi kui ka tunnuse ärevuse skoori.

EP107TM ühe nädala pikkuse mõju:



Väljalangevust ei täheldatud, mis näitab, et EP107TM oli hästi talutav. Tarbimisperioodi jooksul ei täheldatud ühtegi kõrvaltoimet.

„EP107TM VÄHENDAS KIIRESTI ÄREVUSSÜMPTOMEID TERVEL KONTROLLISIKUTEL, KELLEL ESINESID KERGED/MÕÕDUKAD ÄREVUSSÜMPTOMID. UURINGUST TÕUSIS OLULISENA VEEL ESILE, ET TARBIMISE MÕJU PÜSIS KAKS NÄDALAT PÄRAST SELLE LÕPETAMIST. KÕRVALTOIMEID EI TÄHELDATUD.“

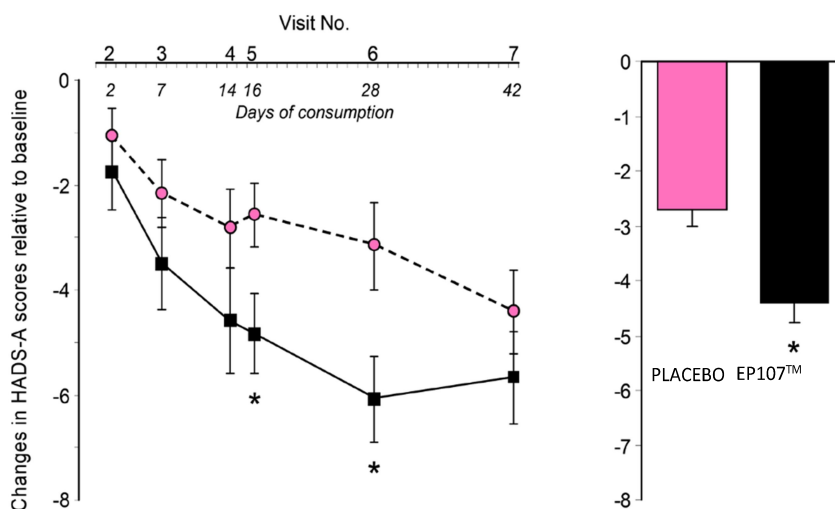
## INIMESTEL TEOSTATUD UURING 3

### EP107TM mõju generaliseeritud ärevuse - randomiseeritud, platseebokontrollitud, topeltpime, mitmekeskuseline uuring, mis viidi läbi psühhiaatrikliinikus

- ✓ 26 isikut (73% naised), kellel oli diagnoositud generaliseerunud ärevus (GAD), vanuses 24-59 aastat (keskmiselt 43,2 aastat). Nende inventuuri tulemused näitasid, et neil oli häire kerge vorm.
- ✓ 6-nädalane topeltpimeuuring.
- ✓ Muutusi ärevuses hinnati Hamiltoni ärevusskaala (HAM-A) ja haigla ärevuse ja depressiooni skaala - ärevuse alaskaala (HADS-A) abil.
- ✓ Depressioonisümptomeid ja elusündmusi hinnati Becki depressiooniinventari (BDI) ja tajutud stressi skaala (PSS) abil.
- ✓ Tabletid sisaldasid 20 mg EP107TMi, mis võeti hommikul ja õhtul, nii et ööpäevane annus oli 40 mg. Platseebotabletid sisaldasid ainult abiaineid.
- ✓ Kaasamiskriteeriumid: (i) GAD diagnoos; (ii) Hamilton Anxiety Inventory (HAM-A) koguskoor vahemikus 17-25 punkti sõelumis- ja randomiseerimisvisiitidel; (iii) Beck Depression Inventory (BDI) koguskoor alla 10; (iv) hea tervis, välja arvatud generaliseeritud ärevus, (v) vanus 18-60 aastat (kaasa arvatud); (vi) pidid isiklikult allkirjastama kuupäevaga varustatud teadliku nõusoleku dokumendi; (vi) pidid olema võimelised ja valmis täitma kavandatud visiite, raviplani ja muid uuringuprotseduure. Väljaarvamiskriteeriumid: (i) mis tahes kehtiv DSM-IV I telje diagnoos (nt mis tahes ärevushäire, välja arvatud generaliseeritud ärevushäire); ii) mis tahes II telje häire (nt antisotsiaalne või piiripealne isiksusehäire); (iii) tõsine enesetapurisk kliinilise uurija hinnangul; iv) praegune psühhotropsete ravimite kasutamine, mida ei saa enne randomiseerimist lõpetada; v) praegune psühhoaktiivsete omadustega ravimite, toidulisandite, retseptiravimite või mittekorralliste ravimite või toiduainete kasutamine; (vi) ametlik psühhoterapia 3 kuu jooksul enne sõeluuringut; (vii) positiivsed ravimistid sõeluuringu või randomiseerimise visiitidel; (viii) anamneesis allergia või talumatus mis tahes Echinacea toote suhtes; (ix) ravi Echinacea'ga 60 päeva jooksul.
- ✓ Kõrvaltoimede jälgiti kogu aeg. Ohutuse lõpp-punktid olid kõrvaltoimete esinemine, füüsiline läbivaatus ja elutähtsad näitajad.
- ✓ Tulemusi analüüsiti kahefaktorilise ANOVA (*Faktor 1: aktiivse tableti tarbimine; korduv mõõtmine, Faktor 2: aeg, mis on möödunud alates 1. visiidist*) abil.

## TULEMUSED

EP107TM mõju generaliseerunud ärevuse korral:



Ainult ärevusega seotud psühhomeetrilised näitajad näitasid olulisi muutusi rühmade vahel. Aktiivsed tabletid vähendasid HASDS-A järgi ärevust tõhusamalt kui platseebo. Võrreldes 1. visiidiga (st tarbimisele eelnenud visiidiga) vähenes ärevus kõigil uuritavatel ( $F_{time} (5, 132) = 5,49; p = 0,0001$ ). Siiski oli mõju tugevam aktiivsete tablettide rühmas ( $F_{tarbimine} (1, 132) = 14,70; p = 0,00002$ ) (joonisel vasakpoolne paneel). Platseebo ja aktiivse rühma erinevus oli oluline 5. ja 6. visiidil (vastavalt  $p = 0,03$  ja  $0,02$ ). Andmed, mida analüüsiti vastavalt tarbimisele, näitasid EP107TMI üldist suuremat mõju ( $F (1, 142) = 12,35; p = 0,0006$ ).

HAM-A puhul ei täheldatud rühmade vahelisi erinevusi. Põhjuseid, miks HAM-A ja HADS-A andsid erinevaid tulemusi, analüüsiti üksikasjalikult olemasolevas uuringuraportis. Lühidalt öeldes manustati HAM-A-d ainult kaks korda, samas kui HADS-A-d manustati 7 korda. HAM-A mõju puudumine oli tingitud selle ebasoodsast ajastusest. Kuigi HAM-A skoorid ei eristanud platseebo ja tarbimisrühma, täheldati aktiivsete tablettide rühmas kiiremat sümptomite paranemist võrreldes platseeboga. Täielik paranemine saavutati 13,4 päeva pärast aktiivse rühma uuritavatel ja 42 päeva pärast platseeborühma uuritavatel. Märgatav vastus, st HAM-A skoori 50%-line vähenemine saavutati 28 päeva pärast aktiivsete tablettide grupi uuritavate seas ja 42 päeva pärast platseeborühma uuritavate seas. Kerge paranemine (HAM-A skoori 25%-line vähenemine) saavutati mõlemas rühmas ligikaudu 25 päeva jooksul.

Kaks isikut loobus uuringust (üks platseeborühmast, teine aktiivsest rühmast). Üheksast kõrvaltoimest teatas 4 uuritavat. Kaks isikut

**„SEE UURING NÄITAB SELGELT, ET EP107TM-I KASULIK MÕJU ON SUUREM KUI PLATSEEBO MÕJU. SELLES UURINGUS ARENES EP107TM-I ANKSIOLÜÜTILINE TOIME UMBES 2 NÄDALA JOOKSUL, ST AEGLASEMALT KUI TEISTES UURINGUTES KASUTATUD ALAMPIIRILISE ÄREVUSE TASEMEGA ISIKUTEL, MIS ON TÕENÄOLISELT SELETATAV ÄREVUSE RASKUSASTME ERINEVUSTEGA.**

kuulusid platseeborühma ja ülejäänud kaks aktiivsete tablettide rühma. Raskuse osas oli ainult üks kõrvaltoime mõõdukas; ülejäänud 8 kõrvaltoime hinnati kergeks. Ainus kõrvaltoime, mida peeti mõõduka intensiivsusega, oli depressiivne meeleolu, millest teatas üks uuritav platseeborühmas. Ükski kõrvaltoime ei vajanud ravi ja kõik neist lahenesid spontaanselt.

## INIMESTEL TEOSTATUD UURING 4

2019. aastal avaldatud EP107TM anksiolüütiline toime:

- ✓ Topeltpime, platseebo-kontrollitud uuring, kus ärevust hinnati STAI inventuuri skooride abil.
- ✓ 62 isikut (52% naisi) vanuses  $37,1 \pm 2,5$  aastat, keda hindas koolitatud psühhiaater ja kelle puhul ei leitud kliinilise taseme ärevust. Selle ja nende inventuuri tulemuste põhjal võib neid klassifitseerida kerge, alampiiirilise ärevuse tasemega isikuteks.
- ✓ 7-päevane uuring koos 3-nädalase katkestusperioodiga, mil tablette ei manustatud.
- ✓ Katses osalejad said kas 20 mg EP107TM ekstrakti sisaldavaid tablette või sobivat platseebot, kaks tabletti kaks korda päevas, mis vastab 80 mg ööpäevasele annusele. Katseisikutele määrati juhuslikult aktiivsed või platseebotabletid ja nad said eelnevalt trükitud uuringupäevikud. Ei psühhiaater ega patsiendid ei olnud teadlikud tablettide sisust.
- ✓ Uuringusse kaasati patsiendid, kes olid üle 18 aasta vanad, hea tervise ja teovõimega ning kellel esinesid kõrgeenenud ärevuse tunnused. Uuringust jäeti välja osalejad, kes kannatasid raske depressiooni, bipolaarse häire, anoreksia, buliimia, alkoholi või uimastite kuritarvitamise või sõltuvuse, skisofreenia, skisoaefektiivse häire, psühhoosi, deliiriumi, dementsuse või mõne muu olulise kognitiivse häire all.
- ✓ Enne 7-päevast tarbimisfaasi toimus 3 päeva pikkune eelfaas. Pärast kaasamis- ja välistamiskriteeriumide kontrollimist paluti katsealustel 3 päeva jooksul naasta 1. visiidile (uuringu 1. päev). Külastuse 1 ajal täitsid katsealused uuesti STAI, et kontrollida nende tulemuste usaldusväärsust. Järgmise 7 päeva jooksul manustas iga uuritav ise uuritavat toodet. Külastus 2 viidi läbi uuringu 11. päeval.
- ✓ Katseisikud täitsid kolm ankeeti ja neile tagastati uuringupäevikud. Teisele visiidile järgnes kolmenädalane katkestusperiood, mille järel pöördusid katsealused tagasi psühhiaatri juurde kolmandale visiidile.

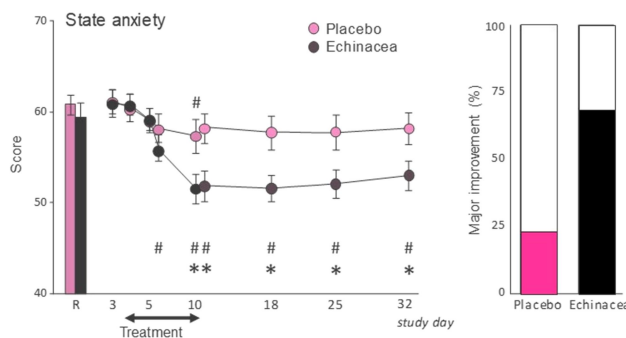
### TULEMUSED

Muutused ärevuse seisundis olid olulised ja sõltusid ravi ja aja koostoimest ( $F_{\text{aeg} \times \text{ravi}(9,540)} = 4,23; p < 0,0001$ ). Võrreldes 1. visiidil täheldatud skooriga vähendasid aktiivsed tabletid ärevust alates 3. ravipäevast) ja skoorid jäid kogu ülejäänud uuringu jooksul madalaks. Erinevused aktiivse ja platseeborühma vahel muutusid oluliseks alates 7. ravipäevast ja jäid oluliseks kuni uuringu lõpuni.

Nende uuritavate osakaal, kes näitasid olulist paranemist, oli märkimisväärselt suurem aktiivse rühma kui platseeborühma puhul (Chi ruut = 12,14;  $p < 0,001$ ). Vähem kui veerand platseebo subjektidest näitas olulist paranemist, samas kui aktiivsete tablettide rühmas oli sarnaste subjektide osakaal peaaegu kolmveerand.

Vasakpoolne paneel: hinnang ärevuse skooridele (STAI alaskaala) uuringu jooksul. Parempoolne paneel: nende patsientide osakaal, kellel on täheldatud olulist paranemist. R: värbamisvisiit, #: oluline erinevus ravi alustamisest, \*: oluline erinevus aktiivse ja platseebo vahel. Kõigil juhtudel  $p < 0,05$  vähemalt pärast Bonferroni korrigeerimist.

Aktiivseid tablette saanud isikud ei teatanud kõrvaltoimetest. Huvitav on see, et 4 isikut platseeborühmas teatasid kaheksast kaebusest.



**EP107TM VÄHENDAS ÄREVUST JA TOIMIS OLULISELT PAREMINI KUI PLATSEEBO TERVETEL ISIKUTEL, KELLEL OLI ÄREVUSPROBLEEM. ECHINACEA JA PLATSEEBO ERINEVUSED OLID SUUREMAD ISIKUTEL, KELLEL OLI VÄRBAMISEL TUGEVAM ÄREVUS. ECHINACEA RÜHMAS EI TÄHELDATUD PRAKTILISELT MIINGEID KÕRVALTOIMEID.**

## PREKLIINILISED UURINGUD

EP107TM-s kasutatud standardiseeritud ahtalehelise siilkübara juure ekstrakt (*Echinacea angustifolia radix*) vähendas 4 prekliinilises katses märkimisväärselt ärevust. Neist kolm (sotsiaalse suhtluse ja tingimusliku hirmu testid) on laialdaselt kasutusel eeldatavate uute anksiolüütikumide testimiseks, samas kui neljas, sotsiaalse vältimise test, on hiljuti välja töötatud stressist põhjustatud ärevuse testimiseks. Ainult osa ahtalehelise siilkübara juure ekstrakti (*Echinacea angustifolia radix*) preparaatidest näitas järjepidevat anksiolüütilist toimet, kuid algsest EP107TM-s kasutatud ekstrakt oli nendes katsetes selgelt parem.

Prekliiniline test	EP107™ Aktiivne koostisosa			
	Testitud doosid	vahemik <sup>27</sup>	doosi	Katsespetsiifilised mõjud <sup>28</sup>
Elevated plus-maze (EPM)	1-8 mg/kg	4-8 mg/kg		puudub
Sotsiaalne suhtlemine (SI)	2-4 mg/kg	3-4 mg/kg		puudub
Sotsiaalne vältimine (SA)	2-4 mg/kg	3-4 mg/kg		puudub
Tingimuslik hirm (CF)	2-8 mg/kg	3-4 mg/kg		-

Uuriti ka Ahtalehelise siilkübara juure (*Echinacea angustifolia radix*) toksilisust, sest sarnased andmed puudusid varem. *Echinacea angustifolia* akuutne toksilisus oli tunduvalt suurem kui 3000 mg/kg (suurim selles uuringus manustatud annus) ja kõrvalmõjule sarnaseid käitumishäireid ei täheldatud ka annustes, mis olid mitu korda suuremad kui anksiolüütilised annused.

### EP107TM mõju, mis on seotud psühhoogeensete kõrvalmõjudega

Prekliiniline test	Test on asjakohane	EP107™ Aktiivne koostisosa	
		Testitud doosid	Kõrvalmõju
Äge mürgisus	toksilisus	1,000-3,000 mg/kg	puudub <sup>29</sup>
Avatud väli	sedatsioon	2-16 mg/kg	puudub
Objekti äratundmine	õppimine ja mälu	2-24 mg/kg	puudub
Tingimuslik koha eelistus	sõltuvuspotsiaal	3-20 mg/kg	puudub

### Mitteinimuuringute järeldused

- ✓ Spetsiaalselt standardiseeritud *Echinacea* kuivekstrakt vähendas ärevust tekitavat käitumist kõigis neljas uuritud prekliinilises ärevuskatses.
- ✓ Käitumisfarmakoloogilised uuringud erinevate *Echinacea* ekstraktidega näitavad, et anksiolüütiline toime ei ole selliste preparaatide ühised omadused, vaid sõltub teatud koostisosade profiilist.
- ✓ Molekulaarbioloogilised uuringud näitasid, et teatavad *Echinacea* koostisosad mõjutavad ärevuse kontrollimisega seotud ajumehhanisme, mis on anksiolüütiliste ravimite väljatöötamise sihtmärgid.
- ✓ Elektrofüsioloogilised uuringud näitasid, et spetsiaalselt standardiseeritud *Echinacea* ekstraktid mõjutavad hippokampuse - ärevuse kontrollimisega tihedalt seotud ajupiirkonna - funktsiooni viisil, mis on kooskõlas selle anksiolüütilise toimega. Lisaks sellele vahendavad neid elektrofüsioloogilisi mõjusid molekulaarsel tasandil mehhanismid, mis on seotud ärevuse kontrollimisega.