

## **Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению влияния Cynatine® FLX на симптомы остеоартрита**

Кристина Бир, доктор философии<sup>1</sup>, Саймон Вуд, доктор философии<sup>2</sup>, и Роберт Х. Вегте, доктор философии<sup>3</sup>

<sup>1</sup>CB Food Consulting LLC, Солт-Лейк-Сити, Юта 84115, США, <sup>2</sup>Продукты питания, нутрициология и здоровье, Факультет земельных и продовольственных систем, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, BC V6T 1Z4, Канада, <sup>3</sup>Roxlor LLC, Уилмингтон, Делавэр 19805, США.

**АННОТАЦИЯ. Цель:** в ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования был изучен новый препарат Cynatine® FLX, который воздействовал на симптомы, связанные с остеоартритом коленного сустава. **Методы:** В исследование были включены 50 мужчин и женщин, которые были рандомизированы в две группы. Активная группа (n = 25) получала две капсулы общей дозой 500 мг Cynatine® FLX в день, а группа плацебо (n = 25) получала идентичные две капсулы мальтодекстрина в день в течение 60 дней. Для оценки симптомов использовались индекс остеоартрита WOMAC®, SF-36 и индекс тяжести по Лекену. **Результаты:** Результаты показали, что Cynatine® FLX был в два раза эффективнее в снижении болевых ощущений по сравнению с плацебо. Такую же эффективность Cynatine® FLX показал в снижении скованности движений. **Заключение:** этот новый продукт может быть эффективен для облегчения симптомов остеоартрита коленного сустава.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА.** Коксартроз, Cynatine® FLX, остеоартрит, SF-36, VAS, WOMAC

### **ВВЕДЕНИЕ**

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенной формой артрита и представляет собой растущую проблему для здоровья (Cote, 2001), поскольку он может поражать многие суставы в организме. Тяжелая форма ОА характеризуется разнообразными клиническими проявлениями и часто может быть связана со значительной инвалидизацией и ухудшением качества жизни (Felson, 2004). С возрастом вероятность развития ОА возрастает, и это заболевание одинаково распространено среди мужчин и женщин в возрасте 45–55 лет, после чего становится более распространённым среди женщин (Kirkley et al., 2008). Около 10% людей старше 60 лет проявляют признаки ОА, что ставит под угрозу качество жизни более 21 миллиона американцев. На ОА приходится 25% обращений за первичной медицинской помощью, что обходится североамериканской экономике примерно в 60 миллиардов долларов в год (www.arthritis.org; Green, 2001). Некоторые из клинических проявлений ОА – боль в суставе и вокруг него, скованность сустава после отдыха, крепитация при движении и ограниченная подвижность сустава (Hochberg et al., 1995). Современные рекомендации по лечению ОА направлены на облегчение боли и скованности и улучшение физической функции пораженного сустава (ов).

ОА характеризуется постепенным разрушением суставного хряща, в результате чего возникает боль и потеря функции, вызванные трением костей друг о друга (Haq, Murphy и Dacre, 2003). Этиопатогенез ОА можно разделить на три стадии: (1) Протеолитическое разрушение хрящевого матрикса, (2) фибрилляция и эрозия поверхности хряща и (3) индукция хронического воспаления синовиальной оболочки. С разрушением хряща структура кости увеличивается с последующим уменьшением суставного пространства, что приводит к трению кости о кость. По мере усиления разрушения сустава и дальнейшего механического и воспалительного воздействия на суставные поверхности заболевание прогрессирует (Haq et al., 2003).

Прогрессирование ОА происходит медленно, и лечение может включать упражнения, терапию теплом / холодом, защиту суставов, снижение веса, медикаментозное лечение и физиотерапию / трудотерапию (Felson et al., 2000). К наиболее распространенным лекарствам относятся ацетаминофен и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как ингибиторы ЦОГ-2. Эти препараты эффективны для уменьшения боли, связанной с ОА, но не устраняют основные проблемы, связанные с разрушением хряща. Известно, что НПВП вызывают проблемы с верхним отделом желудочно-кишечного тракта, а также predisполагают пациентов к гипертонии, застойной сердечной недостаточности и почечной недостаточности (Griffin, 1998; Singh, 1998; Wright, 2002). Ингибиторы ЦОГ-2, по-видимому, повышают риск агрегации тромбоцитов и инфаркта миокарда по сравнению с обычными НПВП (Haq et al., 2003). В связи с высокой частотой возникновения побочных эффектов, связанных с этими методами лечения, а также с увеличением численности стареющего населения необходимы более эффективные и безопасные альтернативные методы лечения ОА.

В последние годы традиционные лекарственные травы и другие природные средства становятся всё более популярны у пациентов с ОА. Хотя на рынке представлен целый ряд таких средств, лишь немногие из них были стандартизированы и оценены на эффективность в рандомизированных клинических испытаниях.

Cynatine® FLX содержит уникальный тип белка, называемый кератином, который является промежуточным филаментным (волоконистым) белком в форме пептида, полученным путем запатентованной обработки шерсти новозеландских овец. Этот новый ингредиент стабилен в широком диапазоне pH и в условиях повышенной температуры. Он стимулирует синтез протеогликанов, предотвращающих разрушение суставов и образующих полимерные соединения, тем самым повышая амортизацию. Это натуральная, не вызывающая аллергии альтернатива многим другим полезным для здоровья ингредиентам, включая глюкозамин и хондроитин, не требующая стабилизаторов, таких как сульфат или гидрохлорид. Кератиновый белок является одним из богатейших природных источников цистеина, поэтому Cynatine® FLX может действовать синергически с собственной антиоксидантной защитой клеток, повышая уровень глутатиона и других богатых серой белков и пептидов.

При пероральном приёме Cynatine® FLX снижает уровень малонового диальдегида (MDA), биологического маркера, который, как доказано, является сильным индикатором окислительного стресса и связан с повреждением и воспалением суставов. Cynatine® FLX действует как антиоксидант и снижает уровень MDA: было доказано, что он предотвращает повреждение суставов и изнурительные последствия их воспаления, борясь со свободными радикалами. Ранее исследователи обнаружили, что повышение уровня цистеина в организме также приводит к повышению уровня цистеиндиоксигеназы (CDO) – фермента, который вырабатывает природный сульфат натрия и, в конечном счете, таурин (Tarraz, 2000; Wilkinson & Waring, 2002).

Нарушение метаболизма цистеина также играет определенную роль в возрастных суставах и в суставах, имеющих проблемы со здоровьем (Bradley et al., 1994; Kontny et al., 2002). Фахми (2004) сообщил, что высокие уровни простагландинов E2 (PGE2) являются важной причиной хронического воспаления суставов, и подавление PGE2 является одним из признанных методов лечения болей в суставах. Cynatine® FLX снижает стимулируемую интерлейкином-1 (IL-1) выработку PGE2, демонстрируя весьма значительный противовоспалительный эффект. Кроме того, испытания *in vitro* показали, что Cynatine® FLX оказывает стимулирующее действие на рост клеток путем активации ферментов, которые катализируют перенос серы из 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфата (PAPS) и тем самым усиливают совместный синтез полимеров сустава.

В этом исследовании рассматривается новый продукт Cynatine® FLX для лечения симптомов, связанных с ОА коленного сустава. Основной целью исследования была оценка эффективности Cynatine® FLX по сравнению с плацебо в отношении симптомов ОА коленного сустава, оцениваемых по индексу остеоартрита WOMAC®, у пациентов с ОА коленного сустава после 60 дней лечения. Вторичные цели заключались в определении изменений в функциональном индексе тяжести по Лекену, исследование результатов лечения: SF-36, баллы опросника по визуально-аналоговой шкале (VAS) и параметры безопасности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Это исследование представляло собой одноцентровое, рандомизированное, параллельно групповое, двойное слепое, плацебо-контролируемое 60-дневное интервенционное исследование с участием 50 пациентов с ОА коленного сустава, проведенное на отдельном участке в Канаде. Участники были набраны и проверены. Во время проверки каждому потенциальному участнику была предоставлена информация по теме плюс форма согласия, и была предоставлена возможность забрать форму согласия домой для дальнейшего изучения. После получения согласия присваивался номер для проверки, который был внесен в журнал проверки и регистрации. Затем каждому испытуемому присваивался рандомизационный номер, и в начале каждого периода лечения скрытый сотрудник предоставлял «слепому» эксперту правильный продукт. Критерии включения и исключения приведены в Таблице 1.

Исследование включало скрининговый период продолжительностью до четырех недель, за которым следовал 60-дневный период лечения. Во время скрининга были проанализированы история болезни и сопутствующие методы лечения, а также измерены основные показатели (частота сердечных сокращений и артериальное давление), температура тела, вес и рост, а также рассчитан индекс массы тела (ИМТ). Женщинам были назначены стандартные лабораторные анализы и проведен анализ мочи для исключения беременности. Был рассчитан индекс остеоартрита WOMAC® и выбрано целевое колено для наблюдения в ходе исследования. Участники были рандомизированы в одну из двух групп (500 мг Cynatine® FLX в день или плацебо), как только их соответствие критериям было подтверждено. Этот период не превышал четырех недель.

На исходном этапе (день 0) в общей сложности 50 подходящих пациентов (из 64) с ОА коленного сустава повторно обратились в клинику для рандомизации в группу Cynatine® FLX или плацебо, а также для оценки исходного состояния. Индекс остеоартрита WOMAC®, индекс тяжести ОА коленного сустава по Лекену и SF-36 были заполнены испытуемыми и повторно проанализированы координатором. Каждому испытуемому были выданы дневники для записей об использовании продукта, изменениях в сопутствующей терапии, применении экстренных лекарств и любых побочных эффектах/изменениях в текущем состоянии. Испытуемым было выдано по 250 мг Cynatine® FLX или плацебо в зависимости от графика рандомизации, и персонал лаборатории проинструктировал их о приеме по две капсулы в день утром в течение 60 дней.

ТАБЛИЦА 1. Критерии включения и исключения для участия в исследовании.

Критерии включения	Критерии исключения
<p>Мужчина или женщина в возрасте 25–75 лет Если женщина не детородного возраста или использует противозачаточные средства</p> <p>Односторонний или двусторонний остеоартрит коленного сустава (в соответствии с клиническими критериями классификации идиопатического ОА коленного сустава Американской коллегии ревматологов) Общий балл WOMAC® составил 15-75 в целевом колене</p> <p>Способность ходить без посторонней помощи (может использовать трость, костыль или наколенник) Доступность в течение всего периода обучения (восемь недель) Субъекты, использующие другие методы лечения, соглашаются продолжать их Испытуемые согласились не начинать никаких новых методов лечения ОА во время исследования</p> <p>Субъект дал добровольное, письменное, информированное согласие на участие в исследовании</p>	<p>Беременные / кормящие женщины Фоновые воспалительные заболевания суставов; подагра; псевдоподагра; болезнь Педжета; разрыв сустава; болезнь Вильсона; охроноз; гемахроматоз; наследственное артритное заболевание или мутации генов коллагена или ревматоидный артрит; акромегалия Значительный анамнез или текущее наличие неконтролируемых метаболических нарушений, заболеваний щитовидной железы, почек или печени, заболеваний крови, эпилептических припадков, сердечно-сосудистых заболеваний, активного рака и/или ВИЧ Неконтролируемая гипертензия (систолическое &gt; 160 мм рт. ст. и диастолическое &gt; 100 мм рт. ст.) Патологическое ожирение (ИМТ &gt; 40 кг/м<sup>2</sup>)</p> <p>Употребление запрещенных наркотиков или злоупотребление алкоголем/наркотиками в течение последних пяти лет Плановая операция в ходе исследования</p> <p>Применение внутрисуставных, пероральных или парентеральных кортикостероидов или рецептурных препаратов в течение двух месяцев до исследования; применение пероральных / местных рецептурных или безрецептурных / натуральных оздоровительных продуктов для облегчения боли в 48-часовой период рандомизации Использование антикоагулянтов или аномальные результаты лабораторных анализов Участие в другом клиническом исследовании за месяц до начала исследования Аллергия или повышенная чувствительность к исследуемым препаратам Лица, не способные дать согласие Другие условия, которые исследователь считает неблагоприятно влияющими на участие пациентов</p>

Первая доза Cynatine® FLX или плацебо должна была быть принята через день после базового визита (день 1). Испытуемым также давали экстренные лекарства (500 мг ацетаминофена), и им разрешалось использовать их по своему усмотрению, если боль становилась невыносимой (до восьми таблеток = 4 г/день). Всего в каждую группу было случайным образом распределено по 25 человек.

На 6-й, 30-й и 60-й дни пациенты возвращались в клинику. Любые оставшиеся исследуемые или плацебо-продукты и их упаковки, оставшиеся препараты неотложной помощи с упаковкой и дневник возвращались, а новая партия была выдана на 6-й и 30-й дни. В каждой из этих контрольных точек были проанализированы дневники пациентов, сопутствующая терапия и нежелательные явления. Испытуемые заполнили опросник по индексу остеоартрита WOMAC®, индексу тяжести по шкале Лекена, SF-36 и VAS (визуально-аналоговая шкала).

Протокол исследования и материалы были рассмотрены и одобрены Директоратом по натуральным продуктам Министерства здравоохранения Канады и Советом по этике исследований Институционального наблюдательного контроля до начала исследования в соответствии с применимыми местными и федеральными нормативными актами.

Исследуемый продукт Cynatine® FLX и плацебо, предоставленные компанией Roxlor LLC, давались испытуемым в виде капсул, упакованных в блистерные упаковки. Каждая капсула Cynatine® FLX содержала 250 мг кератина, 118 мг мальтодекстрина и 7 мг стеарата магния. Каждая капсула плацебо, идентичная по размеру, форме и цвету активной капсуле, содержала 370 мг мальтодекстрина и 5 мг стеарата магния. В первый день испытуемым было рекомендовано принимать по две капсулы в день в течение 60 дней.

Все испытуемые, о которых было известно, что они начали лечение и которые вернулись в клинику, по крайней мере для одного последующего визита, были включены в анализ. В группе, принимавшей Cynatine® FLX, была проведена одна отмена до 6-го дня и одна отмена после 30-го дня, что дало значения N, равные 24 для 6-го и 30-го дней и 23 для 60-го дня. В группе плацебо были две отмены до 6-го дня, одна после 6-го дня и одна после 30-го дня, что дало значения N, равные 23 для 6-го дня, 22 для 30-го дня и 21 для 60-го дня. Внутригрупповые сравнения проводились с использованием t-критерия Стьюдента, а оценки VAS сравнивались между группами с использованием непарного t-критерия. Для первичных и вторичных результатов с исходными значениями межгрупповые сравнения проводились с использованием анализа ковариации (ANCOVA). Межгрупповые различия в количестве отмен сравнивались с использованием точного критерия Фишера. Количество людей, у которых наблюдались нежелательные явления, сравнивалось с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для сравнения пропорций. Статистический анализ проводился с использованием SAS-версии 9.1.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

### **Индекс остеоартрита WOMAC®**

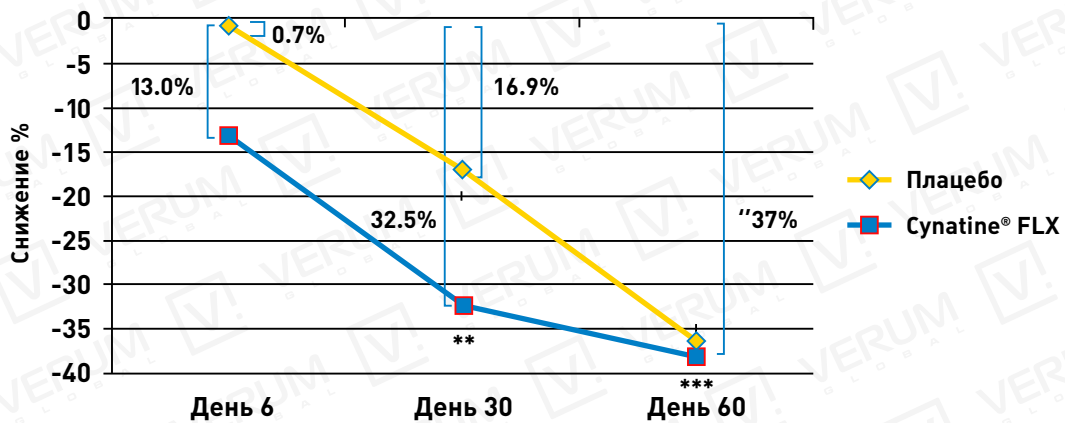
Индекс остеоартрита WOMAC® представляет собой подгруппу из трех вопросов, касающихся боли, скованности и повседневной активности (ADL). При сложении всех трех подгрупп получается общий балл по оценке WOMAC. Всего по шкале WOMAC можно получить 20 баллов за БОЛЕВЫЕ ОЩУЩЕНИЯ, 8 баллов за СКОВАННОСТЬ и 68 баллов за ПОВСЕДНЕВНУЮ АКТИВНОСТЬ (максимальное количество баллов соответствует худшему сценарию). Таким образом, снижение любого из этих баллов означает улучшение симптомов.

БОЛЬ по шкале WOMAC: на 6-й день Cynatine® FLX снизил исходные показатели БОЛИ по шкале WOMAC с  $8,20 \pm 3,11$  до  $6,96 \pm 3,45$  (среднее значение  $\pm$  SD;  $\Delta - 1,24$ ), тогда как плацебо снизило эти баллы только на 0,71. Хотя это изменение ещё не было существенным, группа, принимавшая Cynatine® FLX, показала почти двукратное улучшение по сравнению с плацебо и имела тенденцию к росту статистической значимости. Впрочем, при рассмотрении процентного изменения у каждого участника по сравнению с исходным уровнем и усреднении этих значений, выяснилось, что в группе, принимающей Cynatine® FLX, среднее процентное улучшение



изменения составило 13% по сравнению с 0,73% в группе плацебо. На 6-й день в группе, получавшей Cynatine® FLX, 50% пациентов отозвались на лечение, тогда как в группе плацебо их было всего 29,2%. Это почти вдвое (1,7 раза) больше ответа по сравнению с группой плацебо. Группа плацебо также показала, что на 6-й день в два раза больше пациентов почувствовали ухудшение состояния, чем в группе, принимавшей активное вещество.

На 30-й день обе группы показали значительное улучшение среднего процентного изменения оценок по шкале WOMAC, хотя группа Cynatine® FLX показала в 1,9 раза большее улучшение, чем группа плацебо по сравнению с исходным уровнем (32,5%  $p < 0,02$  против 16,9%  $p < 0,05$ ). Хотя оба результата были статистически значимыми, плацебо было едва ли значимым.



**РИСУНОК 1.** Среднее процентное изменение общей боли по шкале WOMAC относительно исходного уровня. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,02$ ; \*\*\* $p < 0,002$  внутри групп.

На 60-й день группа плацебо догнала группу Cynatine® FLX, и обе группы показали снижение показателей боли, хотя в группе, принимавшей Cynatine® FLX, это снижение было значительным, по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,001$  против  $p < 0,045$ ). Межгрупповой анализ на 60-й день также показал тенденцию к значимости ( $p < 0,06$ ), и снова в группе, принимавшей Cynatine® FLX наблюдалось двукратное снижение по сравнению с контрольным исходным уровнем. На рисунке 1 показаны изменения в обеих группах за 60-дневный период лечения.

**СКОВАННОСТЬ** по шкале WOMAC: Результаты по изменению скованности показаны на рисунке 2. Статистически значимое улучшение наблюдалось только в группе, получающей Cynatine® FLX, по сравнению с исходным уровнем на 6-й день ( $p < 0,013$ ). Как и в случае с болью по шкале WOMAC, в этот момент наблюдалось почти двукратное улучшение по сравнению с плацебо (27,2% против 16,1% соответственно). Cynatine® FLX показал статистически значимое среднее процентное изменение по сравнению с исходным уровнем на 19,4% ( $p < 0,013$ ), тогда как плацебо было статистически незначимым с изменением на 4,9%. На 30-й день в обеих группах наблюдалось значительное улучшение средних процентных показателей изменения: плацебо – 16,5% ( $p < 0,03$ ) и Cynatine® FLX – 23,2% ( $p < 0,007$ ). На 60-й день различий между группами почти не наблюдалось, статистически значимые баллы по сравнению с исходным уровнем имела только группа Cynatine® FLX.

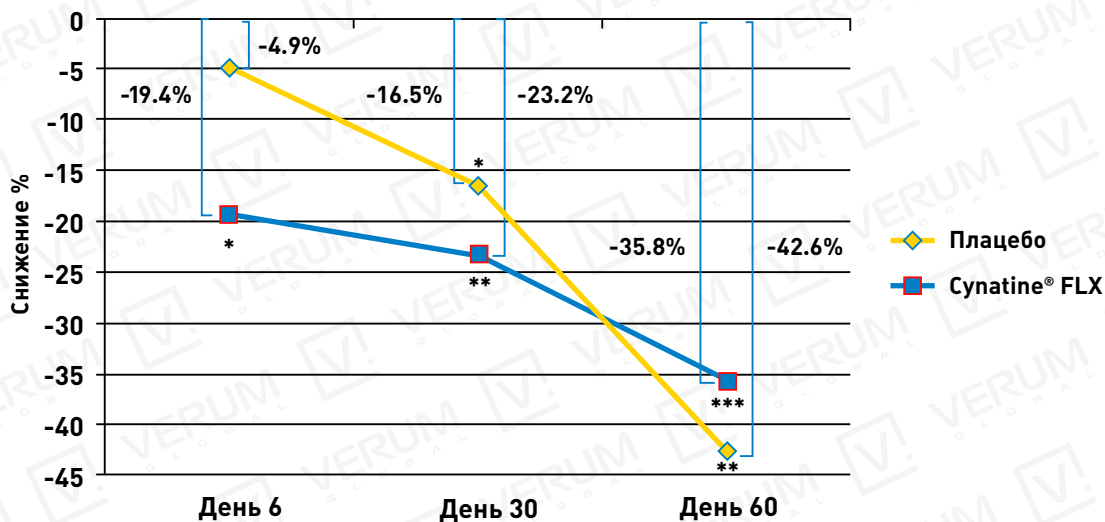


РИСУНОК 2. Среднее процентное изменение скованности по шкале WOMAC по сравнению с исходным уровнем. \* $p < 0,03$ ; \*\* $p < 0,007$ ; \*\*\* $p < 0,001$  внутри групп.

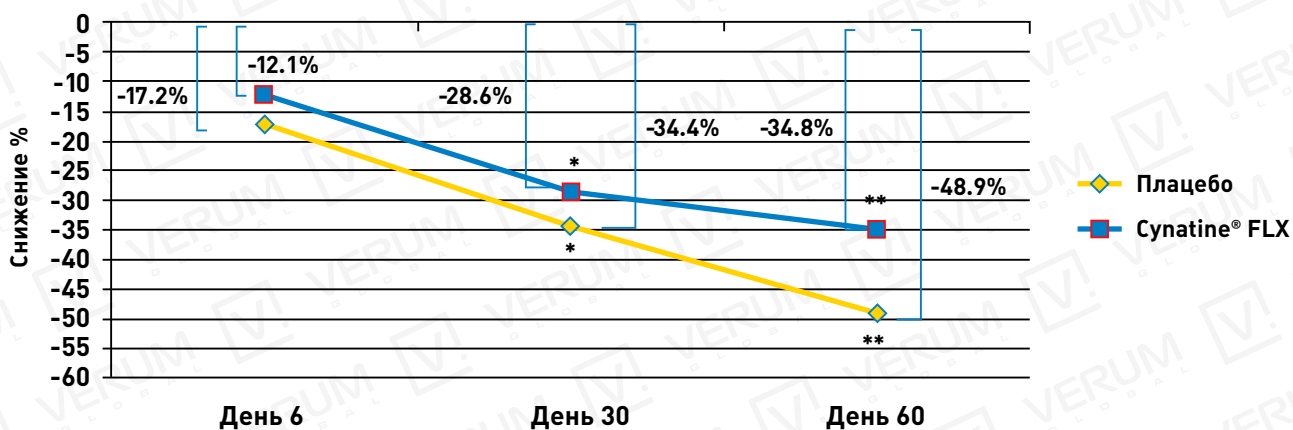


РИСУНОК 3. Среднее процентное изменение показателя повседневной активности по шкале WOMAC по сравнению с исходным уровнем. \* $p < 0,02$ ; \*\* $p < 0,002$  внутри групп.

ПОВСЕДНЕВНАЯ АКТИВНОСТЬ (ADL) по шкале WOMAC: Cynatine® FLX и плацебо снижали исходные показатели ADL одинаково эффективно на 6-й, 30-й и 60-й дни. В обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение показателей ADL на 30-й день (28,9% для Cynatine® FLX,  $p < 0,02$ ) и на 60-й день (37,1% для Cynatine® FLX,  $p < 0,002$ ). Хотя в группе Cynatine® FLX по-прежнему наблюдалось значительное улучшение, оно немного уменьшилось после 30-го дня, в то время как в группе плацебо улучшение оставалось таким же (Рис. 3).

### Исследование результатов лечения: краткий опросник из 36 пунктов (SF-36)

Опросник SF-36 состоит из восьми баллов по шкале, которые представляют собой взвешенную сумму вопросов в соответствующем разделе. Каждая шкала напрямую преобразуется в шкалу от 0 до 100, исходя из предположения, что каждый вопрос имеет равный вес. Каждый раздел дополнительно взвешивается, чтобы дать общую картину физического и психического здоровья. Более высокие баллы указывают на лучший результат. Эти восемь разделов: физическая функция (PF), ролевая физическая функция (RP), физическая боль (BP), общее восприятие здоровья (GH), жизнеспособность (VT), социальные ролевая функция (SF), ролевая эмоциональная функция (RE) и психическое здоровье (MH); затем идут две оценки общего физического состояния (PCH) и психического компонента здоровья (MCH).

**Физическая функция (PF):** обе группы улучшились за этот период. Однако в течение первых шести дней Cynatine® FLX показал улучшение в 3,5 раза в среднем процентном изменении по сравнению с плацебо (4,75% против –1,74% соответственно).

**Ролевая физическая функция (RP):** не было никакой разницы между двумя группами на 6-й и 30-й день. Обе группы показали статистически значимое улучшение на 60-й день (плацебо  $p < 0,007$  и Cynatine® FLX  $p < 0,02$ ) по сравнению с исходным уровнем. Однако на 30-й и 60-й дни в группе, принимавшей плацебо, наблюдалось немного большее улучшение по сравнению с группой, принимавшей Cynatine® FLX.

**Физическая боль (BP):** между плацебо и Cynatine® FLX не было различий на 6-й день. Но обе группы показали статистически значимое улучшение через 30 дней (плацебо – 30,2%,  $p < 0,02$ , и Cynatine® FLX – 31,5%,  $p < 0,001$ ) и через 60 дней (плацебо – 31,7%,  $p < 0,03$ , и Cynatine® FLX – 34,8%,  $p < 0,001$ ) до исходного уровня. Изменения на 30-й и 60-й дни были гораздо более значимыми в группе Cynatine® FLX.

**Общее восприятие состояния здоровья (GH):** внутри каждой группы не было никакой разницы по сравнению с исходным уровнем. Но на 6-й день в группе Cynatine® FLX было в три раза больше баллов (0,76 против 1,59 соответственно) по сравнению с плацебо, что было статистически значимым результатом ( $p < 0,02$ ). Это также наблюдалось на 30-й день, когда Cynatine® FLX улучшил показатели GH в два раза ( $p < 0,02$ ). Следовательно, это изменение было значительным в группе, получавшей Cynatine® FLX, по сравнению с исходным уровнем.

**Жизнеспособность (VT):** Cynatine® FLX значительно улучшил показатели VT – на 26,7% ( $p < 0,02$ ) по сравнению с исходным уровнем на 60-й день. Это также было значимым по сравнению с плацебо ( $p < 0,004$ ).

**Социально-ролевая функция (SF):** на 6-й и 60-й дни между двумя группами не было выявлено статистически значимой разницы. На 30-й день в группе плацебо наблюдалось одинаково значимое улучшение по сравнению с группой, получавшей Cynatine® FLX. Однако следует учесть, группа, принимавшая Cynatine® FLX, начала с более чем 80-балльного результата, что было близко к максимальному значению в 100 баллов, и, таким образом, возможности для улучшения были минимальными. Группа, принимавшая плацебо, набрала более низкие 67,5 баллов.

**Ролевая эмоциональная функция (RE):** статистически значимой разницы между двумя группами на 6-й и 30-й дни не наблюдалось. Cynatine® FLX дал статистически значимое улучшение на 60-й день – на 24,8% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем, чего не наблюдалось в случае плацебо из-за высокой изменчивости в каждой временной точке.

**Психическое здоровье (MH):** статистически значимой разницы между двумя группами на 6-й, 30-й и 60-й дни не было.

**Физическая составляющая здоровья (PCH):** Cynatine® FLX продемонстрировал статистически значимое улучшение на 30-й и 60-й дни по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,05$  и  $p < 0,04$ ), а также с плацебо ( $p < 0,01$ ). А плацебо продемонстрировало статистически значимое улучшение на 60-й день ( $p < 0,03$ ).

Улучшение общего показателя PCH, скорее всего, обусловлено показателями BP и GH. Сам по себе показатель PF статистически незначим между двумя группами и это, вероятно, не вносит существенного вклада в различия. Обе группы вносят свой вклад в значимость RPF на 60-й день. BP вносит статистически значимые значения в обеих группах на 30-й и 60-й дни, но Cynatine® FLX статистически гораздо более значим в эти дни, а также среднее процентное изменение от исходного уровня больше на 30-й и 60-й дни в группе Cynatine® FLX. Показатели GH улучшились в три раза больше на 6-й день в группе Cynatine® FLX, что было значимым по сравнению с плацебо.

**Психическое здоровье (MCH):** на 60-й день применения Cynatine® FLX наблюдалось статистически значимое улучшение ( $p < 0,04$ ) по сравнению с исходным уровнем. Cynatine® FLX также значительно отличался от плацебо ( $p < 0,05$ ).

Улучшение на 60-й день, скорее всего, связано с компонентами VT и RE, оба из которых значительно улучшились на 60-й день для группы Cynatine® FLX. Оба показателя SF и MH были индивидуально незначительными и, скорее всего, не внесли большого вклада в интерпретацию MCH.



## **Индекс тяжести по Лекену**

Индекс тяжести по Лекену очень похож на опросник индекса остеоартрита WOMAC®. Он содержит три раздела, касающиеся боли, скованности и качества жизни, но оценка немного отличается. Вместо сравнения симптомов, которые были за 48 часов до этого, вопросы более актуальные и общие. Всего можно набрать 24 балла, а всё, что имеет значение  $\geq 14$ , указывает на крайне серьезные проблемы. Баллы по всем трем разделам суммируются для получения общего показателя функционального индекса.

**Боль или дискомфорт:** Cynatine® FLX показал снижение дискомфорта в суставах на 15%, что в два раза больше по сравнению с исходным уровнем. К 30-му дню этот показатель статистически значимо удвоился и составил 29,4% по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,016$ ). На 60-й день прием Cynatine® FLX также статистически значимо отличался от исходного уровня и от плацебо ( $p < 0,001$ ). В течение 60 дней эффект улучшения наблюдался и у плацебо. Но, среднее процентное изменение на 6-й день применения Cynatine® FLX по сравнению с исходным уровнем дало значение в 17 раз больше у Cynatine® FLX по сравнению с плацебо (13% против 0,73%). Хотя эта разница не имела высокой статистической значимости, но она показала стойкую тенденцию к дальнейшему росту статистической значимости.

Отдельными показателями, которые способствовали повышению значимости, были уменьшение «Боли или дискомфорта во время ночного постельного режима» и «Усиление боли при нахождении в положении стоя в течение 30 минут» по сравнению с плацебо на 60-й день.

**Максимальное пройденное расстояние:** статистической значимости между двумя группами выявлено не было. Тем не менее, Cynatine® FLX показал своё действие в течение шести дней по сравнению с плацебо. Максимальное проходимое расстояние увеличилось, а потребность во вспомогательных средствах для ходьбы снизилась, хотя ни одно из них не было ещё статистически значимым по сравнению с плацебо или внутри группы, принимавшей препарат.

**Повседневная активность:** не было никакой статистической разницы между двумя группами или внутри каждой группы. Во всех временных точках эффект плацебо был такой же, как эффект лечения.

**Оценка функционального индекса:** показатели обеих групп улучшились в каждой группе. В каждый отдельный момент времени статистическая значимость между группами отсутствовала. В обеих группах показатели функционального индекса улучшились от очень тяжелого до тяжелого, что говорит об улучшении. Ни в одной из трех подгрупп не было отмечено значительных улучшений, и это отражено в небольших изменениях показателей индекса. Однако в подгруппе боли или дискомфорта наблюдалось некоторое улучшение между группами, где Cynatine® FLX продемонстрировал превосходные результаты.

## **Препараты, используемые для экстренной помощи**

Существенной разницы между группами плацебо и Cynatine® FLX в использовании препаратов неотложной помощи на любом этапе исследования не наблюдалось.

## **Нежелательные явления / отмена препарата**

В ходе исследования было зарегистрировано в общей сложности 36 нежелательных явлений, из-за которых шестеро испытуемых были исключены из исследования. В группе, принимавшей Cynatine® FLX, произошло шестнадцать нежелательных явлений, два из которых повлекли отмены: одно из-за необъяснимых синяков и периодических головных болей и одно из-за приема 81 мг аспирина из-за образования бляшек в артериях. В группе плацебо произошло двадцать нежелательных явлений, в четырех из которых были отмены. Двое испытуемых пациентов отказались от участия в исследовании из-за аллергии/общей слабости и переутомления/сонливости, один из них был пропущен для последующего наблюдения, а еще один из-за приема специальных лекарств. В ходе исследования не сообщалось о серьезных побочных эффектах. Незначительные нежелательные явления, которые имели место в обеих группах, включали простуду/грипп. Не было значительной разницы между группами в количестве пациентов,

сообщивших о нежелательных явлениях ( $p = 0,906$ ), и в количестве исключений ( $p = 0,667$ ). Исходя из этого, главный исследователь оценил побочные эффекты, как не связанные с приемом Cynatine® FLX или плацебо.

Никаких статистически значимых различий между группами в отношении биометрических или жизненно важных показателей, измеряемых перед каждым посещением, в ходе исследования выявлено не было. В процессе исследования Cynatine® FLX был признан безопасным и хорошо переносимым.

## **ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ**

На основании всех предварительных данных, собранных на данный момент, мы хотели изучить эффективность препарата Cynatine® FLX в отношении симптомов ОА коленного сустава, оцениваемых доступными и проверенными методами, такими как WOMAC, SF-36 и индекс Лекена, у пациентов с ОА легкой и умеренной степени тяжести, по крайней мере, в одном коленном суставе.

Высокий эффект плацебо, наблюдаемый в этом исследовании, ожидаем и аналогичен тому, о котором сообщается в литературе по исследованиям ОА (Clegg et al., 2006).

В исследованиях ОА сообщается о значительном эффекте плацебо, особенно в отношении боли. Однако масштаб эффекта определяется интенсивностью активного лечения, исходной тяжестью заболевания, способом доставки и размером выборки (Чжан, Робертсон, Джонс, Дьепп и Доэрти, 2008). Примечательно, что у пациентов, отобранных на прием Cynatine® FLX, наблюдалась более тяжелая форма заболевания, чем у пациентов, отобранных в группу плацебо. Препарат Cynatine® FLX действовал быстрее в течение шести дней, улучшив показатели боли и скованности и продемонстрировав более значительное снижение среднего общего балла боли, как по шкале WOMAC, так и для SF-36. В группе, принимавшей Cynatine® FLX, он по всем показателям улучшал симптомы болезни быстрее (менее чем за семь дней!), чем у пациентов, получавших плацебо.

Результаты этого исследования указывают на необходимость проведения исследования с более широкой популяцией испытуемых, стратифицированных по степени тяжести ОА. Результаты Фрамингемского исследования ОА коленного сустава также свидетельствуют о том, что ОА коленного сустава более распространен у женщин пожилого возраста, и, следовательно, в будущем следует рассмотреть возможность проведения субанализа женского населения. Поскольку Cynatine® FLX содержит цистеин, а эта аминокислота, как было установлено, повышает уровень антиоксиданта глутатиона и снижает уровень малонового диальдегида (MDA), то эти два антиоксиданта могут быть использованы в качестве биологических маркеров окислительного стресса в будущих исследованиях ОА с использованием Cynatine® FLX.

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Мы благодарим компанию Roxlor LLC за предоставление всех исходных материалов для данного исследования.

**Декларация интересов:** Роберт Х. Вегте является генеральным директором Roxlor LLC. Ни Кристина Бир, ни Саймон Вуд не являются сотрудниками Roxlor LLC и не получают никаких роялти или платежей на основе производительности продукта. Однако они получают консультационные гонорары на основе каждой работы от Roxlor LLC. Финансировала это исследование компания Roxlor LLC.

## **ОБ АВТОРАХ**

**Доктор Кристина Бир** – президент CB Food Consulting LLC, Солт-Лейк-Сити, Юта, США. **Доктор Саймон Вуд** – внештатный профессор Университета Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада. **Роберт Х. Вегте** – генеральный директор Roxlor LLC, Уилмингтон, Делавэр, США.

## ССЫЛКИ НА ЛИТЕРАТУРУ

- Брэдли Х., Гоф А., Сохи Р.С., Хасселл А., Варинг Р., Эмери П. Метаболизм сульфатов нарушен у пациентов с ревматоидным артритом: подтверждение биохимическими данными *in vivo*. *J Rheumatol*. 1994; 21 (7): 1192–1196.
- Клегг ДО, Реда Диджей, Харрис Кл., Клейн Массачусетс, О'Делл мл., Хупер ММ, Брэдли Д.Д., Бингхэм З-й, Вайсман М.Х., Джексон С.Г., Лейн Н., Куш Д.Дж., Морленд Л.У., Шумахер Х.Р., Оддис РЕЗЮМЕ, Вулф Ф., Молитор Я.А., Йокум Д., Шнитцер Т. Дж., Ферст Д., Савицке А.Д., Ши Х., Брандт К.Д., Москович Р.У., Уильямс Х. Дж. Глюкозамин, хондроитинсульфат и их комбинация помогают при болезненном остеоартрите коленного сустава. *N Engl J Med*. 2006; 354 (8): 795–808.
- Кот-д'Ивуар. Лечение остеоартрита. *Я медсестра-практик*. 2001; 12: 495–501.
- Фахми Х. mPGES-1 как новая мишень для лечения артрита. *Мнение ревматолога*. 2004; 16 (5): 623–627.
- Фелсона Д.Т. Обновлённые данные о патогенезе и эпидемиологии остеоартрита. *Radiol Clin North Am.*, 2004; 42:1–9.
- Фелсон Д.Т., Лоуренс Р.К., Дъепп, Пенсильвания, Хирш Р., Хелмик К.Г., Джордан Д.М., Кингстон Р.С., Лэйн Н.Э., Невитт М.К., Чжан Ю., Соуэрс М., Макалиндон Т., Спектор Т.Д., Пул А.Р., Яновски С.З., Атешян Г., Шарма Л., Бакуолтер Дж.А., Брандт К.Д., Фриз Дж.Ф. Остеоартрит: новое понимание. Часть 1: заболевание и его факторы риска. *Ann Intern Med*, 2000; 133: 635–646.
- Грин Г.А. Понимание НПВП: от аспирина до ЦОГ-2. *Clin Cornerstone*. 2001; 3: 50–60.
- Гриффин Г-н Эпидемиология желудочно-кишечных заболеваний, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Am J Med*, 1998; 104: 23–29 с.
- Хак И., Мерфи Э., Дакр Дж. Остеоартрит. *Postgrad Med J*. 2003; 79: 377–383.
- Хохберг М.К., Брандт К.Д., Кларк Б.М., Дъепп П.А., Гриффин М.Р., Москович Р.У., Шнитцер Т.Дж. Руководство по медицинскому лечению остеоартрита, часть II. Остеоартрит коленного сустава: Американский колледж ревматологии. *Ревматический артрит*. 1995; 38: 1541–1546.
- Киркли А, Бирмингем ТБ, Личфилд РБ, Гиффин мл., Уиллис КР, Вонг КР, Фиган БГ, Доннер Гриффин Ш., Д'Асканио Л.М., Поуп Дж., Фаулер П.Дж. Рандомизированное исследование артроскопической хирургии при остеоартрите коленного сустава. *N Engl J Med*. 2008; 359 (11): 1097–1107.
- Контны Е., Войтецка-Лукашик Е., Релл-Бакаларска, Дзевчопольский В., Маслински В., Маслински С. Нарушение выработки хлораминов таурина нейтрофилами синовиальной жидкости у пациентов с ревматоидным артритом. *Amino Acids*. 2002; 23: 415–418.
- Сингх Г. Последние исследования в области гастропатии, вызванной нестероидными противовоспалительными препаратами. 1998; *Am J Med*. 105 (1B): 31–38 с.
- Таппаз Мл. Ферменты биосинтеза таурина и транспортер таурина: молекулярная идентификация и регулирование. *Neurochem Res*. 2000; 29: 83–96.
- Уилкинсон Л.Дж., Уоринг Р.Х. Цистеиндиоксигеназа: модуляция экспрессии в клетках человека, высланных цитокинами, и контроль выработки сульфатов. *Toxicol In Vitro*. 2002; 16 (4): 481–483.
- Райт Дж. М. Селективные НПВП ЦОГ-2 – палка о двух концах. *СМАЖ*, 2002; 167: 1131–1137.
- Чжан У., Робертсон Дж., Джонс А.С., Дъепп П.А., Доэрти М. Эффект плацебо и его детерминанты при остеоартрите: мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований. *Энн Реум, доктор медицинских наук*. 2008; 67: 1716–1723.