

## ЖУРНАЛ «КЛИНИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ»

Журнал Международной лиги ревматических ассоциаций (ILAR)

*Clin Rheumatol* (2009) 28:907–914

DOI 10.1007/s10067-009-1173-4

### **Использование препарата оболочки яичной скорлупы для лечения боли и скованности при остеоартрите коленного сустава: рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование**

#### **Резюме**

Kevin J. Ruff<sup>1</sup>, Anne Winkler<sup>2</sup>, Robert W. Jackson<sup>3</sup>, Dale P. DeVore<sup>4</sup>, Barry W. Ritz<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ESM Technologies, LLC, 2213 Миссури-стрит, Карфаген, Миссури 64836, США;

<sup>2</sup>Клиника Св. Иоанна – ревматологическое отделение, 3231 S. National Avenue, Спрингфилд, Миссури 65807, США;

<sup>3</sup>Областная специализированная поликлиника, 1008 Ист-Паттерсон-стрит, Кирквилл, Миссури 63501, США; <sup>4</sup>Membrell, LLC, 5335 S. Garrison Avenue, Карфаген, Карфаген, Миссури 64836, США;

<sup>5</sup>Департамент биологических наук и биотехнологии, Университет Дрексель, 3141, Филадельфия, Пенсильвания, 19104, США

Натуральная оболочка яичной скорлупы (Natural Eggshell Membrane, NEM<sup>®</sup>) — это новая оригинальная биологически активная пищевая добавка, содержащая гликозаминогликаны и белки, необходимые для поддержания здоровья суставного хряща и синовиальной оболочки. В рандомизированном, многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с использованием NEM<sup>®</sup> проводилась оценка эффективности и безопасности NEM<sup>®</sup> как препарата от боли и скованности при остеоартрите коленного сустава. Шестьдесят семь пациентов были рандомизированы в группы для перорального приема комплекса NEM<sup>®</sup> 500 мг (n=34) или плацебо (n=33) ежедневно в течение 8 недель. Первичной конечной точкой являлось изменение индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), а также боль, скованность и функциональные возможности сустава по субшкалам WOMAC, измеренные на 10,

30 и 60 день исследования. Клиническое заключение проводилось по данным всех пациентов, вовлеченным в исследование (ITT population). Введение NEM® продемонстрировало абсолютную скорость ответа на терапию, которая была статистически значимой (до 26,6%) по сравнению с плацебо во всех временных точках в отношении боли и скованности, но значительного улучшения в отношении функциональных возможностей суставов по индексу WOMAC не наблюдалось, хотя и имела место тенденция к улучшению. Быстрый ответ на терапию был отмечен для среднего значения уровня боли (снижение на 15,9%,  $p=0,036$ ) и скованности (снижение на 12,8%,  $p=0,024$ ) и наблюдался уже после 10 дней лечения. Не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, участники исследования хорошо переносили терапию.

Применение препарата натуральной оболочки яичной скорлупы (NEM®) – эффективный и безопасный метод лечения боли и скованности при остеоартрите коленных суставов. Добавление NEM® 500 мг один раз в день значительно уменьшало боль и скованность в коленных суставах по сравнению с плацебо через 10, 30 и 60 дней.

Регистрационный номер клинического исследования NCT00750477 (<https://clinicaltrials.gov/>)

**Ключевые слова:** альтернативный, комплиментарный, оболочка яичной скорлупы, коленный сустав, OPTION (Лечение боли при остеоартрите с включением NEM®), остеоартрит, боль, скованность, WOMAC

## Введение

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенный вариант артрита и по различным данным наблюдается почти у 27 миллионов взрослых людей в США, то есть, у трети людей старше 65 лет диагностируется ОА [1]. По мере старения населения ожидается рост числа заболевших в ближайшем будущем. Традиционные методы лечения ОА обычно включают использование анальгетиков (например, ацетаминофен, трамадол), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (например, ибупрофен, диклофенак) или селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (например, целекоксиб) как по отдельности, так и в комбинации. Также с некоторым эффектом используются внутрисуставные инъекции стероидов и гиалуроновой кислоты. Многие из этих методов лечения продемонстрировали ограниченную эффективность в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ) [2–5]. В связи с вероятностью развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [6–9] и желудочно-кишечного тракта [10, 11], связанных с традиционной терапией ОА (особенно при длительном применении), многие пациенты обращаются к комплиментарным и альтернативным методам (КАМ) лечения, таким как пищевые добавки.

Глюкозамин и хондроитин, как по отдельности, так и в комбинации, широко используются в качестве пищевых добавок для лечения суставов при ОА. Было проведено два основных клинических исследования, которые изучали влияние этих двух пищевых добавок на симптомы остеоартрита.

Исследование GAIT (The Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial), 6-месячное исследование с участием 1583 пациентов, спонсируемое Национальным Институтом здравоохранения (НИИ), не смогло продемонстрировать значительного улучшения индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) на фоне приема пищевых добавок глюкозамина, хондроитина или их комбинации [12]. Исследование GUIDE (Glucosamine Unum In Die (once-a-day) Efficacy), 6-месячное европейское исследование с участием 318 пациентов, показало лишь небольшое улучшение (на 5-6%) общего индекса WOMAC в группе пациентов, получающих глюкозамин по сравнению с плацебо [13]. В связи с ограниченной эффективностью имеющихся препаратов, активно ведется поиск альтернативных методов (КАМ) лечения ОА.

Только в США ежегодно утилизируется около 600 000 тонн яичной скорлупы в качестве побочного продукта птицеводства [14]. Утилизация яичной скорлупы создает экологические и финансовые проблемы и, следовательно, поиск альтернативного использования этих материалов принесет очевидную пользу. Оболочка яичной скорлупы состоит в основном из волокнистых белков, таких как коллаген I типа [15]. Она также содержит гликозаминогликаны, такие как дерматансульфат и хондроитин сульфат [16], гексозамины, такие как глюкозамин, а также гексозу и фукозу [17]. Не так давно в оболочке яичной скорлупы было обнаружено значительное количество гиалуроновой кислоты [18]. Другие компоненты, обнаруженные в

подскорлуповых оболочках яйца, содержат сиаловую кислоту [19], десмозин и изодесмозин [20], овотрансферрин [21], лизилоксидазу [22] и лизоцим [23].

Обнаружение компонентов оболочки яичной скорлупы как природного источника глюкозамина, хондроитина и гиалуроновой кислоты, побудило исследовать этот материал в качестве потенциального метода лечения ОА. Компания ESM Technologies, LLC (Карфаген, Миссури, США) разработала методику эффективного отделения подскорлуповой оболочки от яичной скорлупы. Далее изолированная оболочка частично гидролизуется по запатентованной методике с получением сухой смеси 100% натуральной оболочки яичной скорлупы (NEM<sup>®</sup>).

В предварительных открытых клинических исследованиях на 37 добровольцах с заболеваниями суставов и соединительной ткани, использование пероральной пищевой добавки NEM<sup>®</sup> 500 мг приводило к уменьшению боли через 7-30 дней (неопубликованный отчет). Таким образом, 8-недельное рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование под названием OPTION (Osteoarthritis Pain Treatment Incorporating NEM<sup>®</sup> – Лечение боли при остеоартрите с включением NEM<sup>®</sup>) было запланировано для оценки эффективности и безопасности комплекса NEM<sup>®</sup> для облегчения боли и скованности у пациентов с умеренным остеоартритом коленных суставов. Результаты исследования представлены в данной статье.

## Пациенты и методы

### Дизайн исследования

Рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование OPTION проводилось в 3 ревматологических клиниках Миссури (США) в соответствии с требованиями Главного Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) (принципы надлежащей клинической практики (раздел 21, Свод федеральных правил, части 50 и 56 и ICH E6) и Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом, все пациенты предоставили свои письменные согласия на участие в эксперименте. Участники должны были приостановить прием всех обезболивающих препаратов перед началом исследования. Далее участники, прошедшие отбор, были рандомизированы в группы для получения комплекса NEM<sup>®</sup> или плацебо в том порядке, в котором они были включены в исследование с использованием таблиц рандомизации. Пациенты, клинические исследователи и координаторы исследования не знали о содержимом капсул до окончания исследования (ослепление). Участники принимали перорально 500 мг комплекса NEM<sup>®</sup> (Membrell, LLC, США) или 500 мг плацебо (вспомогательные вещества) в капсулах, которые хранились в закрытых емкостях при температуре окружающей среды. Посещения участниками исследования клиники были запланированы на 10, 30 и 60 дни лечения. Комплаентность участников проверялась при посещении клиники путем опроса и подсчета количества неиспользованных капсул. Симптоматически для снятия болевого синдрома был разрешен прием

ацетаминофена. Участники обязаны были записывать время и количество принятого ацетаминофена в своих дневниках самоконтроля.

### Пациенты

Для участия в исследовании были приглашены люди в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом остеоартрит коленного сустава. Все участники должны были иметь I-III функциональный класс остеоартрита по модифицированным критериям Американской Ассоциации ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) [24]. У участников должна была присутствовать постоянная боль в коленных суставах на фоне остеоартрита с исходной оценкой не менее 30 мм по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ). Участники должны были прекратить прием всех обезболивающих препаратов на момент вступления в исследование. Участники, которые принимали анальгетики или аналогичные препараты включались в исследование после 14-дневного периода выведения НПВП, 7-дневный период выведения наркотических анальгетиков и 90-дневный период выведения стероидов. Участники, принимающие такие добавки как глюкозамин, хондроитинсульфат и MSM, могли быть включены в исследование только после 3-месячного периода вымывания препаратов. Участники также исключались из исследования, если они в настоящее время или за 3 месяца до него принимали метотрексат или другие иммуносупрессанты. Также исключались пациенты с сопутствующими воспалительными заболеваниями, такими как подагра, псевдоподагра, системная красная волчанка, болезнь Педжета, а также хроническими неуточненными

болевыми синдромами, которые могли давать осложнения на суставы нижних конечностей и приводить к сложности интерпретации результата. Другими критериями исключения были масса тела более 250 фунтов (113,4 кг), известная аллергия на яйца, беременность и лактация. Претенденты, участвовавшие в течение последних 6 месяцев в клинических исследованиях по оценке обезболивающего эффекта исследуемого продукта (новый препарат или новое показание к известному препарату), после 30-дневной проверки также исключались из исследования.

### **Ответ на терапию**

Первичной конечной точкой исследования явилась оценка эффективности NEM® по сравнению с плацебо в облегчении боли, скованности и дискомфорта на фоне умеренного остеоартрита коленных суставов. Конечными точками ответа на терапию были 10-, 30- и 60-дневные показатели активности процесса с использованием индексов WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index) и визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ, Visual Analog Scale (100 mm)) (VA 3.1) [25]. Используемая версия анкеты WOMAC состоит из пяти вопросов, касающихся уровня боли в суставах, и двух вопросов, касающихся скованности, а также 17 вопросов, касающихся ограничений при выполнении физических нагрузок. Конечные точки исследования сравнивались с показателями перед лечением и на фоне применения плацебо. В 2004 г. OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) и Международное общество изучения остеоартрита (OARSI) опубликовали критерии для оценки ответа на терапию

остеоартрита [26]. Ответ на лечение был классифицирован как уменьшение боли и улучшение функции сустава не менее чем на 50% и уменьшение боли не менее чем на 20 мм по визуальной аналоговой шкале боли (подшкалы WOMAC). В качестве альтернативы, наличие двух из следующих критериев также рассматривалось как ответ на лечение: уменьшение боли не менее 20% и не менее 10 мм по ВАШ; улучшение функций суставов минимум на 20% и минимум на 10 мм по ВАШ; увеличение общего балла оценки своего состояния пациентом не менее 20% и не менее 10 мм по ВАШ. Общая балльная оценка пациентом своего состояния не оценивалась по ВАШ; мы рассматриваем только ответ по критериям OMERACT - OARSI. Общая оценка состояния пациентами и исследователями также проводилась с использованием шкалы Лайкерта от 0 до 5 баллов.

### **Нежелательные явления**

Вторичной целью исследования явилась оценка переносимости и фиксация любых побочных реакций, связанных с применением комплекса NEM®. При каждом посещении клиники просматривались дневники самооценки и проводился опрос участников, так что любой дискомфорт или другие нежелательные явления регистрировались, о них сообщалось в соответствии с применяемыми правилами FDA для клинических исследований. Неблагоприятные события и серьезные побочные эффекты оценивались клиническим исследователем при каждом посещении и, при необходимости, до разрешения проблемы. О серьезных нежелательных явлениях требовалось сообщать немедленно клиническому специалисту (монитору) с

использованием MedWatch OMB № 0910-0291.

### Статистический анализ

Абсолютное увеличение среднего показателя ответа на лечение по сравнению с плацебо на 35% считалось клинически значимым лечебным эффектом. Было подсчитано, что размер выборки из 75 пациентов сможет предоставить 85% вероятности обнаружения клинически значимой разницы в группах исследования, в первой группе уровень эффективности должен равняться 40%, в группе плацебо – 5%, а показатель досрочного прекращения участия в испытании должен составлять 20%.

Попарное сравнение двух групп было выполнено с помощью двустороннего независимого t-критерия при базовом уровне проверки рандомизации. Внутригрупповые сравнения с использованием двустороннего независимого группового t-критерия также проводились между группами тестирования, чтобы исключить любое искажение результата. Во всех случаях статистическая значимость устанавливалась при значении  $\alpha < 0,05$ . Последующий статистический анализ был проведен с использованием однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями (RM-ANOVA). Статистическая значимость устанавливалась при значении  $\alpha < 0,05$  для межгрупповых сравнений. Анализ основного показателя результата (разница полученных значений по сравнению с исходными по шкале WOMAC, а также боль, скованность и функциональные возможности суставов в группах) проводился в рамках популяции ITT (intent-to-treat) (т. е. включая всех рандомизированных пациентов, по

крайней мере, с одним выявленным показателем эффективности после рандомизации). Подход LOCF (метод замены пропущенных значений предшествующими) был применен для пациентов, которые совершили хотя бы один контрольный визит, но не завершили исследование (данные потеряны для последующего наблюдения). Также был проведен полный анализ по протоколу. Для обработки всех статических данных использовалось программное обеспечение SYSTAT (версия 12) [27].

### Полученные результаты

Набор пациентов начался в декабре 2004 года в клинических центрах Миссури, последнее наблюдение было проведено в январе 2006 года. Всего в исследование было включено 67 пациентов, которые прошли первичную рандомизацию (см. рисунок 1). 61,1% участников наблюдались в 1-ой центре, 29,9% – во 2-ом и 9,0% – в 3-ем. У 20,9% участников была I степень ОА, у 28,4% - II степень, у 20,9% - III степень, у 29,9% стадия не была уточнена. Семь участников не прошли первичное тестирование, в результате чего в общей сложности в исследование было включено 60 участников. Тридцать один участник (51,6%) были рандомизированы в группу плацебо, 29 (48,3%) - в группу, принимающих комплекс NEM<sup>®</sup> (опытная группа). 31% участников опытной группы не завершили 2-месячное испытание по протоколу, в то время как в группе контроля (плацебо) это количество составило 42%. Из 60 участников, шестеро, которым было назначено плацебо, и двое из опытной группы либо нарушили протокол исследования, либо не начинали лечение вовсе, и, следовательно, не допускались для дальнейшего наблюдения. 4 пациентов из

группы плацебо и 3 из опытной группы вышли из исследования до оценки первой временной контрольной точки и имели легкий вариант течения ОА (среднее значение WOMAC 39,7 и 45,6, соответственно в группах). Те пациенты, которые не участвовали в последующем наблюдении (в основном выбыли), как в группе плацебо (три пациента), так и в группе лечения (четыре пациента), имели симптоматически более тяжелый ОА (среднее значение WOMAC 76,6 и 63,7 соответственно) по сравнению с пациентами, завершившие исследование (среднее значение WOMAC на исходном уровне 52,6 и 45,3 соответственно). 5 пациентов из группы плацебо и 4 из опытной группы официально выбыли из исследования из-за недостаточной эффективности проводимой терапии. Не было явных различий в причинах ухода между исследуемыми группами. Общий показатель выбывших из исследования, составивший 43%, был значительно выше планируемого в 20%, хотя > 70% участников, которые начали лечение (n=54), завершили его. Возможно, это связано с относительно небольшим объемом выборки или довольно строгими требованиями к протоколу исследования. Режим терапии соблюдался в обеих группах. Степень соблюдения протокола составляла > 97% для участников, завершивших исследование (при подсчете количества капсул на момент посещения клиники).

Данные пациентов первоначально оценивались для соблюдения рандомизации в каждом центре. Кроме того, данные пациентов оценивались между центрами, чтобы исключить предвзятость каждого из них. Из-за отсутствия характерного эффекта плацебо в общем исследовании, ослепление было дополнительно изучено в группе плацебо.

При оценке группы плацебо по центрам, наблюдаемый эффект плацебо был равномерно распределен по времени между центрами. Поскольку не было наблюдаемых систематических отклонений в любой из этих оценок, данные были объединены для всех последующих анализов. Клиническое сравнение данных всех допущенных к исследованию участников было проведено для получения среднего значения исходных величин (см. таблица 1). Во всех случаях значения в опытной группе были несколько ниже, чем в контрольной, однако статистически не различались. Анализ первичных результатов продемонстрировал, что добавление NEM<sup>®</sup> обеспечивает более быстрое наступление ответа на лечение (улучшение от 10,3% до 26,6%) по сравнению с плацебо в отношении боли и скованности, что, однако не имело значения для показателя функции суставов и в целом в отношении изменения индекса WOMAC, несмотря на некоторое улучшение (от 8,8% до 15,5%) (см. таблица 2). Наблюдались быстрые реакции в отношении влияния на боль (снижение на 15,9%,  $p=0,036$ ) и скованность (снижение на 12,8%,  $p=0,024$ ) после 10 дней приема NEM<sup>®</sup>. Через 60 дней исследования сохранился полученный эффект в отношении боли (15,4%,  $p=0,038$ ), а скованность уменьшилась до 26,6% ( $p=0,005$ ). В отношении улучшения функциональных характеристик суставов было отмечено абсолютное улучшение на 15,5% ( $p=0,084$ ) по сравнению с плацебо через 10 дней лечения, которое несколько снизилось до 13,5% ( $p=0,076$ ) к 60-му дню исследования. Среднее значение индекса WOMAC улучшилось на 15,2% ( $p=0,059$ ) по сравнению с плацебо через 10 дней терапии, которое сохранялось на полученном уровне к 60-му дню (15,1%,

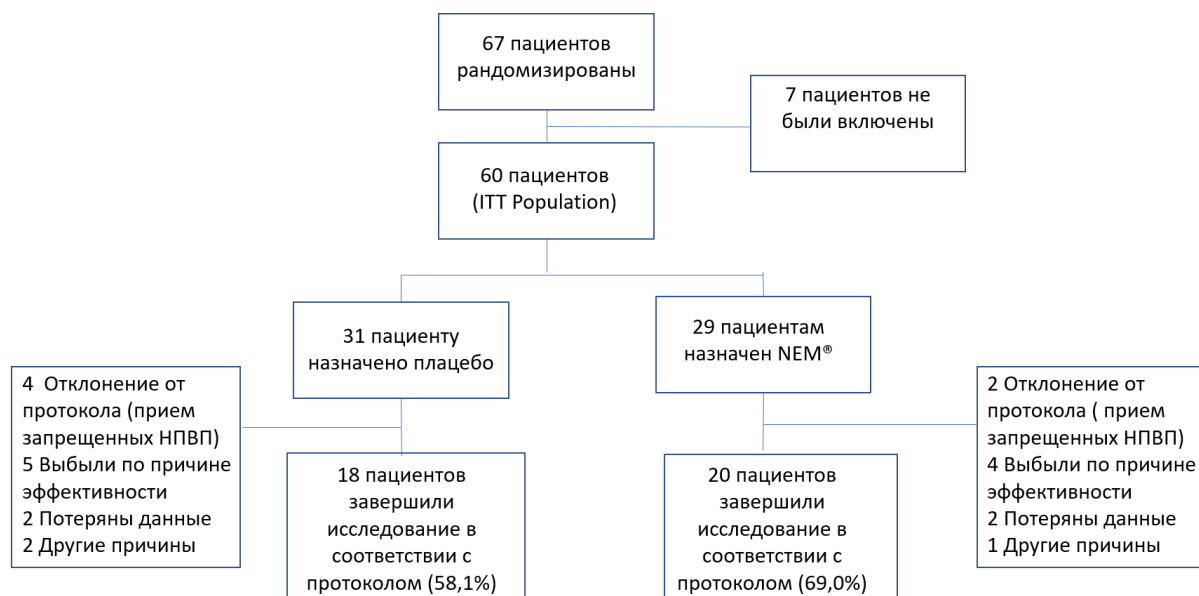
$p=0,052$ ). 32% пациентов в опытной группе продемонстрировали первичный ответ на терапию по критериям OMERACT - OARSI по сравнению с 12% пациентов в группе плацебо к концу периода наблюдения (60 дней,  $p=0,023$ ).

Исследуемая популяция была слишком мала, чтобы разделять пациентов на дополнительные подгруппы по таким критериям, как исходный уровень боли или степень остеоартрита (I - III), чтобы получить статистически значимые данные. Была выявлена небольшая разница между показателями ответа на терапию для пациентов с более тяжелым остеоартритом (II-III степень) по сравнению с пациентами с менее тяжелым ОА (степень I). Приблизительно у трети пациентов в обеих группах отмечалось снижение боли как минимум на 40% за 60 дней.

В целом, использование дополнительных обезболивающих препаратов было низким на протяжении всего исследования, примерно 1 раз в 6-8

дней. Существенных различий между группами по использованию дополнительных препаратов не было. Примерно 17% участников использовали ацетаминофен значительно чаще, чем в целом по группам (один раз каждые 3 дня или реже). Изучив дневники пациентов, было замечено, что во многих случаях парацетамол использовался по причинам, не связанным с суставами, например, при головной боли, боли в спине или других проблемах. Сообщалось о 3 нежелательных явлениях во время исследования, однако ни одно из них не было оценено клиническими исследователями как связанное с терапией. Также не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях. Особое внимание следует обратить на то, что не было зафиксировано никаких аллергических реакций во время исследования, хотя те участники, у которых была известная аллергия на яйца, были исключены из исследования еще во время прохождения первичного скрининга. В целом лечение хорошо переносилось участниками исследования.

**Рисунок 1.** Схема регистрации, рандомизации и завершающего периода исследования





**Таблица 1.** Средние баллы по шкале WOMAC в обеих группах (на фоне терапии NEM® и плацебо) на исходном уровне и через 10, 30, и 60 дней лечения

|                    | Дни после лечения  | Лечение     |             | Значение p |
|--------------------|--------------------|-------------|-------------|------------|
|                    |                    | Плацебо     | NEM®        |            |
| <b>Боль</b>        | Исходно (n=25, 25) | 50,6 ± 19,4 | 44,0 ± 16,8 | 0,204      |
|                    | 10 (n=21, 24)      | 52,7 ± 24,1 | 39,0 ± 19,4 | 0,036*     |
|                    | 30 (n=21, 24)      | 53,7 ± 21,0 | 42,3 ± 26,2 | 0,040*     |
|                    | 60 (n=21, 24)      | 50,7 ± 22,2 | 37,5 ± 25,2 | 0,038*     |
| <b>Скованность</b> | Исходно (n=25, 25) | 59,3 ± 24,0 | 50,5 ± 20,3 | 0,167      |
|                    | 10 (n=21, 24)      | 57,0 ± 25,6 | 42,5 ± 25,0 | 0,024*     |
|                    | 30 (n=21, 24)      | 60,6 ± 23,0 | 43,5 ± 23,5 | 0,009*     |
|                    | 60 (n=21, 24)      | 56,5 ± 24,3 | 35,0 ± 25,8 | 0,005*     |
| <b>Функция</b>     | Исходно (n=25, 25) | 55,2 ± 21,3 | 48,1 ± 19,5 | 0,227      |
|                    | 10 (n=21, 24)      | 57,3 ± 24,6 | 43,3 ± 23,0 | 0,084      |
|                    | 30 (n=21, 24)      | 55,6 ± 21,8 | 45,1 ± 25,5 | 0,079      |
|                    | 60 (n=21, 24)      | 53,1 ± 24,9 | 40,5 ± 27,1 | 0,076      |
| <b>Итог</b>        | Исходно (n=25, 25) | 54,6 ± 20,4 | 47,5 ± 17,5 | 0,191      |
|                    | 10 (n=21, 24)      | 56,2 ± 24,1 | 42,3 ± 21,6 | 0,059      |
|                    | 30 (n=21, 24)      | 55,5 ± 21,4 | 44,4 ± 25,1 | 0,055      |
|                    | 60 (n=21, 24)      | 52,9 ± 23,9 | 39,4 ± 26,1 | 0,052      |

Значения представляют собой средние значения ± стандартное отклонение. Значения p определялись повторными измерениями с использованием одномерного дисперсионного анализа (RM-ANOVA) в опытной группе по сравнению с группой плацебо. \* p < 0,05

**Таблица 2.** Средний эффект от лечения (в %) по шкале WOMAC по сравнению с исходными показателями в опытной группе и группе плацебо и через 10, 30 и 60 дней лечения.

|                    | Дни после лечения | Плацебо | NEM®   | Абсолютный эффект лечения |
|--------------------|-------------------|---------|--------|---------------------------|
| <b>Боль</b>        | 10 (n=21, 24)     | +4,2%   | -11,7% | -15,9%                    |
|                    | 30 (n=21, 24)     | +6,0%   | -4,3%  | -10,3%                    |
|                    | 60 (n=21, 24)     | +0,1%   | -15,3% | -15,4%                    |
| <b>Скованность</b> | 10 (n=21, 24)     | -3,9%   | -16,7% | -12,8%                    |
|                    | 30 (n=21, 24)     | +2,2%   | -14,6% | -16,8%                    |
|                    | 60 (n=21, 24)     | -4,7%   | -31,3% | -26,6%                    |
| <b>Функция</b>     | 10 (n=21, 24)     | +3,9%   | -11,6% | -15,5%                    |
|                    | 30 (n=21, 24)     | +0,8%   | -8,0%  | -8,8%                     |
|                    | 60 (n=21, 24)     | -3,8%   | -17,3% | -13,5%                    |
| <b>Итог</b>        | 10 (n=21, 24)     | +2,9%   | -12,3% | -15,2%                    |
|                    | 30 (n=21, 24)     | +1,7%   | -7,9%  | -9,6%                     |
|                    | 60 (n=21, 24)     | -3,1%   | -18,2% | -15,1%                    |

Значения представляют собой средние различия на фоне лечения при сравнении с данными из таблицы 1 и основаны на LOCF подходе. Отрицательные значения означают улучшение или уменьшение симптомов, положительные значения демонстрируют обратное.

### Обсуждение

Остеоартрит является чрезвычайно распространенным заболеванием, приводящим к значительным финансовым затратам и снижению качества жизни пациентов. Исследование OPTION было разработано для оценки эффективности и безопасности продукта из оболочки яичной скорлупы в качестве препарата для лечения остеоартрита. Наше исследование действительно подтвердило эффективность и безопасность NEM® для лечения боли и скованности у пациентов с

остеоартритом коленных суставов. NEM® имеет дополнительное преимущество, позволяющее избежать побочных эффектов, связанных с длительным использованием таких препаратов для лечения ОА как НПВП.

На фоне терапии был продемонстрирован относительно быстрый (10 дней) ответ по всем баллам шкалы WOMAC со средним ответом примерно 15% (от 12,8% до 15,9%). К концу периода наблюдения (60 дней), средний ответ остался примерно на

уровне 15% (от 13,5% до 15,4%) для всех показателей шкалы WOMAC, за исключением скованности, которая составила 26,6%. Это превосходит эффекты, которые демонстрировали ранее глюкозамин и хондроитин в предыдущих клинических исследованиях [12, 13], однако полученные результаты не смогли достичь ожидаемых 35% ответов на терапию, планируемых при разработке дизайна клинического исследования. Несмотря на это, результаты оказались статистически значимыми. Профиль безопасности NEM<sup>®</sup> также имеет важное значение, поскольку не было зафиксировано побочных эффектов, за исключением известной аллергии на яйца. Этот факт является весьма значительным в ситуациях, требующих длительного лечения. Существенные сопутствующие побочные эффекты, часто связанные с другими методами лечения ОА, ограничивают стратегии лечения таких пациентов.

Субъективный характер некоторых симптомов (например, боли, скованности и т. д.) артрита и широкий диапазон восприятия этих симптомов у разных людей приводит к сложностям трактовки результатов клинических исследований, и к трудностям при разработке потенциальных стратегий для ведения пациентов [28–31].

Число пролеченных больных на одного излеченного (Number Needed to Treat, NNT) – это вид анализа, который является широко признанным и статистически достоверным для измерения величины полученного лечебного эффекта [32]. Значение NNT 5 и ниже общепринято приравнивать к эффективному лечению болевых синдромов [30]. Для оценки NNT в исследовании OPTION была подготовлена таблица учета скорости

реакции на лечение для двух групп во всех временных точках для боли (см. таблица 3) и скованности (не представлено) по подшкалам WOMAC. Из таблицы становится очевидным процент ответов на терапию, которые с большой вероятностью были клинически релевантными (т.е. снижение  $\geq 30\%$  от исходного уровня). Например, примерно у одной трети (33%) участников наблюдалось снижение боли более чем на 30% за 10 дней, при этом аналогичное количество участников (32%) отмечали уменьшение боли более чем на 50% за 60 дней. В обоих случаях этот показатель отличался более чем в два раза ( $\sim 2,5\times$ ) по сравнению с группой плацебо. Примерно четверть (25%) участников отмечали снижение скованности более чем на 50% через 10 дней терапии, тогда как через 60 дней уже более половины (53%) участников отмечали улучшение этого показателя. Результат за 10 дней отличался более чем в два раза ( $\sim 2,5\times$ ) по сравнению с группой плацебо, а через 60 дней этот результат был уже почти в пять раз выше ( $\sim 4,8\times$ ).

Впоследствии результаты участников были преобразованы в значения NNT, которые включают 95% доверительный интервал (95% ДИ) в соответствии с методом, описанным Wen и соавт. [33]. Значения NNT были определены на каждом уровне (как показано в таблице 3) как в отношении боли, так и скованности. На 10, 30 и 60 дни исследования значения NNT в отношении уменьшения боли не менее чем на 50% были 28,0 (95% ДИ 26,2 - 29,8), 5,6 (3,9 - 7,4) и 5,0 (3,1 - 6,9) соответственно. В клинической практике один из пяти пациентов должен продемонстрировать уменьшение боли не менее 50% в течение 30-60 дней. Для сравнения мы определили значение NNT равное 23,8 (95% ДИ 15,2 - 32,4) из данных

базы GAIT в отношении 50%-ого снижения боли по шкале WOMAC для общей исследуемой популяции [12]. Об аналогичном 50% снижении боли при ревматоидном артрите NNT равно 4 сообщалось в обзоре трех клинических исследований адалимумаба, этенерцепта и инфликсимаба (2 введения) [34].

Значения NNT также были определены в отношении 50%-ого снижения скованности в каждый исследуемый период времени. Мы получили значения NNT равные 6,5 (95% ДИ 4,6 - 8,4), 7,9 (6,1 - 9,7) и 2,4 (0,5 - 4,3) на 10, 30 и 60 дни исследования соответственно, что демонстрирует клинически значимое снижение скованности во всех временных точках исследования. Это особенно достоверно для отметки в 60 дней, на которой почти каждый второй пациент отмечал снижение скованности на 50%.

У одной трети людей старше 65 лет диагностируется остеоартрит [1], и это число ожидаемо будет неуклонно расти по причине постарения населения США. В этой связи очень важным является поиск эффективных и безопасных вариантов лечения. Результаты исследования

OPTION демонстрируют возможный альтернативный вариант лечения.

Проведение данного исследования было сопряжено с рядом возникших проблем. Ограниченный первоначальный набор участников (всего 67), относительно высокий процент выбывания участников (43%) и средний эффект лечения меньше ожидаемого (15% против 35%) могли поставить под угрозу статистическую значимость полученных результатов. В дополнении к этим очевидным ограничениям мы не смогли провести апостериорный анализ подгрупп пациентов, разделенных, например, по степени тяжести болезни. Менее строгие требования к сопутствующей терапии болевого синдрома могли бы значительно снизить процент исключения участников из исследования. Добавление другого препарата в группу сравнения могло бы нам дать дополнительную информацию, но это потребовало бы включения в исследование значительно большего количества участников. Последующие более крупные клинические исследования с некоторыми модификациями смогут позволить нам определить, каким пациентам больше всего подходит NEM®.

**Таблица 3.** Процент пациентов, испытавших уменьшение боли по сравнению с исходным уровнем на 10, 30 и 60 дни лечения.

| % снижения | 10 дней         |                 | 30 дней         |                 | 60 дней         |                 |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|            | Плацебо<br>n=21 | Лечение<br>n=24 | Плацебо<br>n=20 | Лечение<br>n=22 | Плацебо<br>n=18 | Лечение<br>n=19 |
| ≥20        | 24%             | 54%             | 35%             | 32%             | 39%             | 67%             |
| ≥30        | 14%             | 33%             | 20%             | 23%             | 33%             | 42%             |
| ≥40        | 10%             | 17%             | 10%             | 23%             | 22%             | 42%             |
| ≥50        | 5%              | 8%              | 5%              | 23%             | 12%             | 32%             |

### Финансирование

Данное исследование было поддержано компанией ESM Technologies, LLC.

### Ключевое сообщение

Препарат натуральной оболочки яичной скорлупы (NEM®) при приеме 500 мг один раз в день достоверно уменьшал боль и скованность в суставах по сравнению с плацебо быстро (через 10 дней приема) и непрерывно (в течение 60 дней).

### Список литературы

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 58(1):26–35
2. Case JP, Baliunas AJ, Block JA (2003) Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis. *Arch Intern Med* 163:169–178
3. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G (2006) Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 2
4. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ (2002) Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. *J Am Med Assoc* 287(1):64–71
5. Altman RD (1999) Ibuprofen, acetaminophen and placebo in osteoarthritis of the knee: a six-day double-blind study [abstract]. *Arthritis Rheum* 42:S403
6. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al (2005) Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 352:1092–1102
7. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA et al (2005) Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 352:1071–1080
8. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT et al (2005) Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 352:1081–1091
9. Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R (2006) Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 8(5):153–162
10. Deeks JD, Smith LA, Bradley MD (2002) Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 325:619–627

11. Laine L (1996) Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 6(3):489–504
12. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al (2006) Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 354(8):795–808
13. Herrero-Beaumont G, Ivorra JAR, Trabado MC et al (2007) Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms. *Arthritis Rheum* 56(2):555–567
14. U.N. Food & Agriculture Organization: *FAO Statistical Yearbook— United States of America* (2004)
15. Wong M, Hendrix MJC, von der Mark K et al (1984) Collagen in the eggshell membranes of the hen. *Devel Biol* 104(1):28–36
16. Baker JR, Balch DA (1962) A study of the organic material of hen's-egg shell. *Biochem J* 82:352–361
17. Picard J, Paul-Gardais A, Vedel M (1973) Sulfated glycoproteins from eggshell membranes and hen oviduct. Isolation and characterization of sulfated glycopeptides. *Biochimica et Biophysica Acta* 320:427–441
18. Long FD, Adams RG, and DeVore DP (September 20, 2005) Preparation of hyaluronic acid from eggshell membrane. USA Patent #6946551
19. Nakano T, Ikawa NI, Ozimek L (2003) Chemical composition of chicken eggshell and shell membranes. *Poult Sci* 82:510–514
20. Starcher BC, King GS (1980) The presence of desmosine and isodesmosine in eggshell membrane protein. *Connect Tissue Res* 8:53–55
21. Gautron J, Hincke MT, Panheleux M et al (2001) Ovotransferrin is a matrix protein of the hen eggshell membranes and basal calcified layer. *Conn Tissue Res* 42:255–267
22. Akagawa M, Wako Y, Suyama K (1999) The presence of desmosine and isodesmosine in eggshell membrane protein. *Biochim Biophys Acta* 14:151–160
23. Hincke MT, Gautron J, Panheleux M et al (2000) Identification and localization of lysozyme as a component of eggshell membranes and eggshell matrix. *Matrix Biol* 19:443–453
24. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F (1992) The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35:498–502
25. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW (1988) Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 15:1833–1840
26. Pham T, van der Heijde D, Altman RD et al (2004) OMERACTOARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage* 12:389–399
27. Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA: [www.systat.com](http://www.systat.com)
28. Tubach F, Ravaud P, Giraudeau B (2005) Managing osteoarthritis of the knee: conclusions about use of NSAIDs are misleading. *Br Med J* 330:672
29. McQuay H, Moore A (2007) Utility of clinical trial results for clinical practice. *Eur J Pain* 11:123–124
30. Moore RA, Moore OA, Derry S, McQuay HJ (2008) Numbers needed to treat calculated from responder rates give a better indication of efficacy in osteoarthritis trials than mean pain scores. *Arthritis Res Ther* 10(2):5
31. Lötsch J, Geisslinger G (2006) Current evidence for a genetic modulation of the response to analgesics. *Pain* 121:1–5
32. Saver JL (2004) Number needed to treat estimates incorporating effects over the entire range of clinical outcomes. *Arch Neurol* 61:1066–1071
33. Wen L, Badgett R, Cornell J (2005) Number needed to treat: a descriptor for weighing therapeutic options. *Am J Health Syst Pharm* 62(19):2031–2036
34. Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Geborek P, Danneskiold-Samsøe B, Saxne T (2007) The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Scand J Rheumatol* 36:411–417