

## **ВІДДІЛИ ST&T:**

ВІДДІЛ РОЗРОБКИ І КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ФАРМАКОЛОГІЯ/ТОКСИКОЛОГІЯ

ЗАГАЛЬНА МЕДИЦИНА, МЕДИЧНА КОНСУЛЬТАЦІЯ

МІЖНАРОДНІ КОНСУЛЬТАЦІЇ З ПИТАНЬ

ЗАКОНОДАВЧИХ РИЗИКІВ

РИНКОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СПОЖИВЧИХ ТОВАРІВ, ДО  
І ПІСЛЯ

□ ІНФОРМАЦІЯ І КОНСУЛЬТУВАННЯ: 800-869-4636



**10 липня 2009 року**

### **Клінічна безпека людини та експериментальні дослідження ефективності**

***BIOVAFLEX™: Пероральний прийом оболонка яєчної шкаралупи з метою лікування болю в кістках і м'язах і обмеженої рухливості колінних суглобів:***

#### **Опис**

BiovaFlex™ – це абсолютно натуральна яєчна підшкаралупна оболонка, яку випускає ТОВ «Biova», що пройшла перевірку на безпечність і ефективність в лікуванні кістково-м'язового болю і обмеженої рухливості суглобів. Дослідження проводились на колінних суглобах, за якими велось спостереження протягом 6 тижнів.

BiovaFlex™ являє собою унікальну, розчинну у воді добавку, багату на білки колагену і еластину, а також на групу глікозаміногліканів, що включають хондроїтин, глюкозамін і гіалуронову кислоту. Ці важливі поживні речовини широко відомі як захисники суглобів і здоров'я сполучних тканин. Крім забезпечення важливої структурної стабільності і функції синовіальних суглобів, ці поживні речовини є важливою складовою лікування проблем суглобів, зокрема остеоартрозу.

Було проведено експериментальне дослідження без застосування плацебо-контролю. Сорок два пацієнти приймали 450 мг BiovaFlex™ щодня протягом 6-ти тижнів. Пацієнти проходили регулярні клінічні обстеження як на ефективність лікування (рівень болю і загальну гнучкість), так і на загальний стан здоров'я. Обстеження проводились на 2, 4 і 6 тиждів. Щоденний онлайн огляд суглобів і встановлення рівня болю у пацієнтів реєструвалися через індекс університету Західного Онтаріо і МакМастерс (WOMAC) прояву остеоартрозу.

- Больові симптоми зменшилися на 8,25% від початкового показника через 7 днів і на 16,42% від початкового показника – через 14 днів.
- Загальні больові симптоми знизились на 20% від початкового показника наприкінці дослідження. Середнє значення WOMAC серед усіх пацієнтів знизилося з 4,61 (початковий показник) до 3,69 (на кінець дослідження). Зниження склало .97 або 20,78%. (P < 0,0001)
- Це зменшення абсолютного болю має важливе значення тому, що полегшення болю перевершило посилення болю, яке, в основному, пов'язане зі збільшенням гнучкості. Підвищена функціональність коліна всього за сім днів досягла 9,19%, і 10,14% від початкового показника за 14 днів.
- Відносна функціональність коліна покращилась на 37,8% протягом шести тижнів.
- Показник безпеки був відмінний, без наявних побічних ефектів.

Це дослідження демонструє, що BiovaFlex™ є ефективною і безпечною альтернативою лікування кістково-м'язового болю і зниженої рухливості колінних суглобів.

## **Передмова**

Біль в колінах є частою причиною клінічних проявів хвороби в усіх вікових групах. Хоча ряд захворювань і пов'язаний з колінами, наприклад: хондромалія, травми зв'язок або сухожилів, однак найбільш поширеним є артрит. Це неспецифічний термін в тому розумінні, що, хоча він і означає запалення коліна, він не свідчить про конкретну причину. Найбільш частою причиною болю в коліні є остеоартроз. Згідно статистики 27 мільйонів чоловік в одних тільки Сполучених Штатах вражені цією хворобою, яка найбільш поширена серед літніх людей, а оскільки кількість літнього населення неминуче зростатиме, число випадків враження цією хворобою відповідно зростатиме теж. Пацієнти з остеоартрозом, на додаток до лікування традиційними препаратами, застосовували додаткові та альтернативні медичні препарати хондроїтин-сульфату, глюкозаміну та гіалуронової кислоти, які допомагали боротися з хворобою.

Розчини гіалуронової кислоти, що виготовляються з тканин півнячих гребенів, широко використовуються в лікуванні остеоартрозу. Цей природний несультатний глікозаміноглікан вводять в порожнину суглоба. Ця техніка називається віскоасплементарною терапією і використовується для посилення ефекту ендогенної гіалуронової кислоти та підвищення гнучкості та зменшення болю в суглобах.

Глюкозамін і хондроїтин також продаються як харчові добавки для лікування болю в суглобах внаслідок остеоартрозу. Ряд нетривалих досліджень, зокрема в Європі і Азії, доводять, що ці речовини мають ефект, який не поступається ефективності нестероїдних протизапальних засобів, що використовуються в даний час.

BiovaFlex™ – абсолютно натуральний інгредієнт з підшкаралупної яєчної оболонки, що виготовляється у відповідності з патентом Biova під назвою Hydro5™. Оболонка шкаралупи складається з двох окремих оболонок між яєчним альбуміном та яєчною шкаралупою. Оболонка, в основному, складається з білкових волокон. Також відомо, що оболонка шкаралупи містить кислоту глікозаміноглікан, що включає дерматансульфат і хондроїтин-4-сульфат. 1. Пікард та інші виокремили і описали сульфатні глікопротеїни в оболонці шкаралупи. 2. Глікопротеїни включали гексозаміни, гексози і фукозу. В останні роки було виявлено значну кількість гіалуронової кислоти в оболонці яєчної шкаралупи (заявлений патент ДеВор Д.П. та інших). Інші компоненти, виявлені в оболонці яєчної шкаралупи, включають овотрансферін, десмозін і ізодезмозін, лізілоксидазу і лізоцим.

ТОВ «Biova» розробила запатентований інноваційний метод з ефективного відокремлення оболонки яєчної шкаралупи. Відокремлена оболонка потім переробляється за допомогою процесу Hydro5™ в водорозчинний порошок. ТОВ «Biova» у самостійному аналізі складових безкальцієвої яєчної плівкової оболонки (позбавленої яєчної шкаралупи) прийшла до висновку, що їхній продукт з оболонки яєчної шкаралупи BiovaFlex™ має високий вміст білка, а також помірну кількість гіалуронової кислоти і незначну кількість глюкозаміну і хондроїтинсульфату.

Концентрації глюкозаміну і хондроїтинсульфату в оболонці яєчної шкаралупи є відносно низькими в порівнянні з дозами, що зазвичай використовуються для зменшення болю в суглобах. Інші компоненти, такі як гіалуронова кислота, десмозин, ізодезмозин і інші, ще не ідентифіковані природні речовини, можуть поповнити список переваг, які будуть долучені до препарату в цьому дослідженні. Нещодавні спостереження в підготовці і очищенні гідролізату оболонки яєчної шкаралупи дозволяють зробити припущення, що оболонка яєчної шкаралупи містить натуральні антиоксиданти. Сполуки антиоксидантів можуть входити в реакцію з глікозаміногліканами, що перешкоджає утворенню супероксидних радикалів.

У попередньому дослідженні спостереження за ефективністю харчових добавок щодо заявленого хронічного болю в суглобах продемонструвало значну ремісію симптомів болю в суглобах після орального прийому добавок з оболонки яєчної шкаралупи протягом 7 днів, а після зупинки терапії наступив рецидив. Дане дослідження було розроблене для оцінки ефективності BiovaFlex™ на основі продукту оболонки яєчної шкаралупи (BiovaFlex™ - ТОВ Biova, Джонстон, Айова, США) у вигляді щоденної добавки для лікування сполучних тканин, болю в суглобах і пов'язаним з цим дискомфортом.

## **Матеріали і методи**

### **Тестування продукції**

#### ***Склад Продукції***

BiovaFlex™ – це порошок, що має орнітологічне походження, розчиняється у воді, з високим вмістом білка на основі гідролізованої оболонки яєчної шкаралупи з унікальним набором природних поживних речовин, що включають гідролізований колаген, еластин, хондроїтин-сульфат, глюкозамін і гіалуронову кислоту.

#### ***Поставка продукції***

Продукт BiovaFlex™ виробляється ТОВ «Biova» в Джонстоні, штат Айова. Спонсор надав можливості для клінічного тестування капсул BiovaFlex™, які полягають в наступному: це 220 маленьких пляшок з 40 капсулами, кожна з яких містить 150 мг препарату BiovaFlex™. Досліджуване дозування передбачало прийом 3 капсул на день, тобто 450 мг препарату. В цілому, продукції було поставлено приблизно на два тижні з розрахунку на одну пляшку і поставлено капсул на 6 тижнів для кожного пацієнта протягом всього терміну дослідження.

#### ***Звітність по продукції***

Поставки, доправлені в дослідницьку клініку, розподілялись між пацієнтами при кожному візиті. Всі поставки були помічені клінікою із зазначенням дати дослідження, назвою клініки, назвою харчової добавки, числом від 1 до 45, мали інструкції щодо вживання/дозування. Пізніше, коли продукція надавалась пацієнту, на пляшці/банці зазначався його ідентифікаційний код. Сайт використовував форму для документування розподілу капсул серед пацієнтів. Ця форма велась дослідником. Якщо пацієнт вибував з дослідження, всі залишки капсул і контейнери збирались дослідником. Вівся точний облік капсул, які приймав кожний пацієнт, зарахований до участі в дослідженні.

#### ***Цільове призначення***

Харчова добавка із оболонки яєчної шкаралупи призначена для лікування неприємних відчуттів в сполучних тканинах і болю в колінних суглобах. Гідролізований порошок з яєчної оболонки для дослідження зберігався в капсулах по 150 мг кожна. Щодня приймалось перорально по три (3) капсули, які запивались водою або соком.

#### ***План клінічного дослідження***

Дослідження проводилось з метою оцінки безпечності та ефективності препарату BiovaFlex™ відносно суглобів і скелетно-м'язового болю. Сорок два пацієнти були обрані для дослідження протягом одного місяця, які проходили обстеження впродовж 6 наступних тижнів у дослідницькому центрі в Саусаліто, Каліфорнія (США). Відбір провадився на підставі стану здоров'я і фізичних даних пацієнтів, разом з урахуванням критеріїв включення/виключення на час проведення дослідження. Надання письмової згоди було обов'язковим і передувало реєстрації пацієнтів для проведення дослідження. Лікування включало 450 мг добової дози розчинного порошку оболонки яєчної шкаралупи BiovaFlex™, тобто три капсули на день по 150 мг кожна.

Відвідування клініки і оцінювання проводились на 2, 4 і 6 тижнів від початку дослідження. Огляд пацієнтів проводився в виді інтерв'ю і за допомогою онлайн моніторингу щоденника суб'єкта і WOMAC обстежень. Пацієнтів просили, в разі необхідності, записувати питання та/або проблеми в надані їм щоденники.

Для даного дослідження були відібрані пацієнти віком від 18 років і більш дорослі з болями в суглобах при артриті або порушенням функції сполучної тканини зі зменшенням діапазону рухливості (1). У процесі відбору враховувались історії хвороби потенційних суб'єктів і вивчались їхні життєво важливі показники. Вибір був заснований на умові дотримання суб'єктом критеріїв включення, а дискваліфікація інших – на основі критеріїв виключення. Пацієнти були включені на основі критеріїв включення (див. нижче). Включені пацієнти повинні страждати від постійного болю в одному або обох колінах або скаржитись на проблеми сполучної тканини з оціночним балом не менше 5, але й не більше 9, користуючись Рейтинговою Шкалою Оцінки Болю та його Інтенсивності. Пацієнти погодились замінити свої знеболюючі на препарат BiovaFlex™, а жінки погодились належним чином запобігати вагітності протягом періоду дослідження.

Пацієнти були виключені з дослідження (див. більш детально нижче), якщо у них був ревматоїдний артрит, або вони приймали препарат метотрексат або імуносупресивні препарати. Пацієнтів просили утриматися від прийняття будь-яких інших вітамінів або добавок.

Пацієнти, які відповідали всім критеріям, були допущені до участі в дослідженні. Даючи усвідомлену згоду, пацієнти були поінформовані про свої права в якості учасників дослідження; зміст дослідження, в тому числі і супутні процедури, лікування, ризики і вигоди, пов'язані з ним, а також поінформовані про будь-які інші альтернативи, які їм доступні. Підписана форма згоди була обов'язковою, аби пацієнтам був даний дозвіл на участь в дослідженні. Журнал "виключення" зберігався на випадок, якщо учасник достроково покидав дослідження.

### **Лікування та спосіб і прийому**

Пацієнти отримали настанову приймати в день три капсули по 150 мг кожна (разом 450 мг) оброблених натуральних оболонок яєчної шкаралупи Biova (BiovaFlex™) з соком або водою для лікування скелетно-м'язового болю і обмеженої рухливості суглобів. Пацієнти обстежувались на місці на 2, 4 і 6-й тижень і отримували свої харчові добавки до наступного візиту. Відповідність фіксувалась різними методами, включаючи: щоденник самооцінки стану пацієнта, який повинен заповнюватись протягом усього періоду дослідження; онлайн самооцінки в виді електронної анкети стосовно болю і рухливості суглобів, що оцінювались при різному діапазоні рухів, через WOMAC Рейтингову Шкалу Оцінювання і Інтенсивності Болю; або через Телефонну Лінію Центру Дотримання Режиму Дослідження, де пацієнти ідентифікують себе і вносять в протокол коментарі щодо свого стану. Співробітники клініки також вели спостереження за пацієнтами по телефону.

Основною метою була оцінка ефективності 450 мг BiovaFlex™ як засобу лікування болю, рухливості і дискомфорту в коліні, пов'язаних зі скелетно-м'язовим розладом. Вивчалась реакція пацієнтів на лікування в клініці на 2, 4, і 6-й тижень. Під час кожного візиту в клініку вивчення історії хвороби, фізичної оцінки та інтерв'ю пацієнта надавали інформацію щодо дотримання режиму і проблем пацієнта під час лікування. Крім того, суб'єктів опитували про ситуації, які потенційно можуть маскувати симптоми або викликати побічні реакції, такі як вживання рекреаційних ліків, терапевтичних засобів і харчових добавок. Ефективність реакції колінного суглоба визначалась шляхом оцінки болю в стані спокою і при русі за числовою шкалою від 0 (немає болю) до 10 (найсильніший біль), разом з діапазоном рухливості, який вимірювався за допомогою гоніометра. Такі ознаки та симптоми, як набряк, крепітація, документувалися, аби мати детальну інформацію про функцію суглоба. Онлайн WOMAC Рейтингова Шкала Оцінювання Болю і його Інтенсивності також використовувалась для кількісної оцінки болю та рухливості, що стала об'єктивним інструментом оцінювання пацієнтів між візитами. Останні значення порівняли з вихідними (перший візит) для визначення ефективності лікування.

### **Побічні ефекти і безпековий моніторинг**

Вторинною метою була оцінка безпеки капсул BiovaFlex™ як варіанту лікування колінних суглобів і відповідної скелетно-м'язової дисфункції. Пацієнтів також просили фіксувати будь-які зміни в загальному стані здоров'я, а також будь-який дискомфорт, пов'язаний з прийомом капсул, в своїх щоденниках самооцінки. Оцінка частоти серцевих скорочень і артеріального тиску проводилась при кожному візиті, аби стежити за будь-якими потенційно несприятливими серцево-судинними проявами. Щоденник самооцінки вивчався при кожному візиті, і будь-який зафіксований дискомфорт від побічних ефектів обговорювався з кожним пацієнтом. Біохімія крові, гематологія і аналізи алергенних антитіл надавали цінну інформацію про будь-які системні зміни, спроможні спричинити негативні наслідки під час дослідження. Тестування проводилося за участі сертифікованої CLIA, медичної діагностичної лабораторії, та включало аналізи не натщесерце глюкози, натрію, калію, кальцію, хлориду, вуглекислого газу, сечовини, креатину, лужної фосфатази, загального білку, альбуміну, глобуліну, аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази і загального білірубину. Зразки крові пацієнтів брались сертифікованими флеботомістами під час першого візиту, на 6-й тижень в різні проміжки часу між ними.

### **Критерії включення**

Були відібрані пацієнти віком від 18 років і старші; здатні і готові дати інформовану згоду і проходити всі оціночні візити. Суб'єкти мали постійний біль в одному або декількох колінних суглобах або в сполучних тканинах з рейтингом оцінки болю щонайменше 5, але не більше 9 за Рейтинговою Шкалою Оцінювання та Інтенсивністю Болю. Суб'єкти погодилися отримувати/приймати препарат BiovaFlex™ замість своїх поточних знеболюючих препаратів і були готові належним чином запобігати вагітності протягом усього періоду дослідження.

### **Критерії виключення**

Пацієнти з ревматоїдним артритом, або ті, що на даний час приймали ліки для продовження ремісії, такі як метотрексат або імуносупресивні препарати протягом останніх 3-х місяців, або вживають Аккутан або інші препарати по догляду за шкірою, були виключені. Пацієнти, що вживають Аккутан та інші препарати по догляду за шкірою або подібні їм, такі як Ізотретиноїн, пероральні антибіотики, або зовнішні протимікробні препарати (Азелаїнова кислота, Бензоїлпероксид, Кліндаміцин, Еритроміцин, Сульфацетамід натрію або зовнішні ретиноїди, такі як Адапален, Тазаротен або Третиноїн), були також виключені. Суб'єкти з постійним болем > 9 за Рейтинговою Шкалою Оцінювання та Інтенсивністю Болю, були виключені з дослідження суглобів руки, але їм було дозволено прийняти участь в дослідженні Лікування Шкіри рук.

Крім того були виключені ті пацієнти, які мали алергію до яєць або яєчних продуктів; вагітні та жінки-годувальниці, які не бажали приймати запатентований препарат (ОТС) для лікування в рамках дослідження; приймали участь в будь-якому іншому дослідженні за участю досліджуваної продукції (лікарський засіб, пристрій або біологічний засіб), або нового застосування затвердженого продукту, протягом 30 днів відбору; мали поганий стан здоров'я, діабет, високий артеріальний тиск, хвороби серця, мали проблеми, пов'язані з кровотечами, приймали ліки для стабілізації функції певних органів або настрою, або мали масу тіла на 20% до 25% вищу за стандартну вагу для їхнього зросту. Суб'єкти повинні були утримуватися від вживання будь-яких інших вітамінів або харчових добавок.

Пацієнтів, які відповідали всім критеріям включення, було запрошено до участі. Дослідницький персонал (клінічний дослідник або дослідниця медсестра/координатор) ознайомлював кожного суб'єкта з дослідженням, інформував про процедуру дослідження, ризики та переваги, альтернативні методи лікування та про його/її права в якості суб'єкта дослідження. Суб'єкт отримував форму згоди і отримував достатньо часу для ознайомлення та прийняття рішення щодо участі. Суб'єктам, які вирішили приймати участь, було запропоновано підписати форму згоди. Суб'єкти, які підписали форму згоди, надавали історію хвороби, відповідали критеріям включення і погоджувалися на лікування, вважалися вступниками. Суб'єкти, які припиняли участь після підписання згоди перед самим проведенням лікування в рамках дослідження, були занесені в журнал вибуваючих.

Після підписання форми згоди на пацієнта збиралась первинна інформація та проводились з ним наступні процедури:

- Вивчення історії хвороби, в тому числі попередні і поточні симптоми, прийом терапевтичних ліків та/або зловживання ними, операції, травми, історія болю в суглобах та фізичний огляд для функціональної оцінки (робота/хода, набряки/спосіб зняття); колінний тест – визначення набряків, кульгання, необхідність використання тростини та/або інвалідного візка тощо.
- Підрахунок рівня болю в суглобах або болю в сполучних тканинах за допомогою WOMAC Рейтингової Шкали Оцінювання і Інтенсивності Болю. Визначався діапазон рухливості враженого суглоба(ів), зниження болю на .97 або 20,78% ( $P < 0,0001$ )
- Препарати комплексної терапії.
- Біохімія крові, загальний аналіз крові, артеріальний тиск і частота серцевих скорочень.

## Графік дослідження:

ГРАФІК ДОСЛІДЖЕННЯ				
Оцінювання	Візит 1 Відбір/ Первинне обстеження	Візит 2 Тиждень 2 обстеження	Візит 3 Тиждень 4 обслідування	Візит 4 Тиждень 6 обстеження
Інформована згода	Д/З			
Історія хвороби	Д/З			
Історія прийому ліків	Д/З			
Лабораторні обстеження та аналізи крові	Д/З			Д/З
Оцінювання рівня болю	Д/			
Діапазон рухливості	Д/	Д	Д	Д
Оцінювання рівня болю		Д	Д	Д
Несприятливі впливи лікування		Д/З	Д/З	Д/З
Вивчення записів у щоденнику		Д/К	Д/К	Д/К
Припинення лікування		Д/З	Д/З	Д/З
Вплив Добавки на Тонус	К	К	К	К
Вплив добавки на рівень зволоження	К	К	К	К
Вплив добавки на якість шкіри	К	К	К	К
Вплив добавки на зморшки	З	З	К	К
Артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, зріст/вага	З	З	З	З

Таблиця Один. Д = Добавка (харчова) З= Зовнішній препарат.

## **Результати**

Період дослідження тривав з 23 січня 2009 року по 10 квітня 2009 року. В цілому було обрано і допущено до дослідження сорок два суб'єкти на базі критеріїв відбору, описаних вище.

Середнє зменшення болю протягом періоду дослідження серед усіх осіб складало майже один повний пункт за шкалою WOMAC: 0,97 (з 4,61 (вихідний показник) до 3,69, зменшення рівня болю на 20,78% ( $P < 0,0001$ ) (кінець дослідження)), (Також ознайомтесь з даними щоденників, в яких описані найбільш показові результати). Зниження на один повний пункт є істотним, оскільки це означає, що навіть якщо діапазон рухливості зростає, ослаблення болю є настільки істотним, що переважає підвищення максимального болю через покращення рухливості. Вимірювання функціональності демонструє збільшення загальної функціональності колін з урахуванням рухливості і болю.

Лікування BiovaFlex™ продемонструвало:

У перші 10 днів лікування біль зменшується в середньому на 23,77% в усіх суб'єктів:

Ходіння на плоскій поверхні - біль	Підйом або спуск по сходах - біль	Вночі в ліжку - біль	При сидінні або лежанні - біль	При стоянні - біль	Середнє значення
23,64%	24,69%	18,92%	20,00%	31,58%	23,77%

Дані самостійних звітів пацієнтів вказують на те, що за період в десять днів біль зменшився на 23,64% під час ходіння по рівній поверхні, 24,69% – при підйомі або спуску по сходах, 18,92% – лежачи на ліжку, 20% – при сидінні або лежанні і 31,58 % – при стоянні. Середнє зниження рівня болю для всіх суб'єктів за всіма порохованими параметрами активності склав 23,77%. Це означає, що якщо певна кількість суб'єктів дійсно є споживачами продукту, то зменшення болю з 18,92% до 31,58% за умови послідовного вживання коректувального продукту не суперечить отриманим даним. Цей аналіз базується на середніх відповідях за даними опитування, представленими суб'єктами на основі шкали рівня болю WOMAC.

### ***Токсичність і побічні ефекти***

#### ***Вивчення історій хвороби***

Дванадцять суб'єктів були виключені/не з'явилися для проходження дослідження через низку особистих причин, через виключні або запобіжні заходи, вжиті клінічним персоналом.

Виключені:

	КОД	ПРИЧИНА
1	LR 40	Артеріальна гіпертензія – легка форма - гіпердинамічна
2	JL 30	Артеріальна гіпертензія «білого халата»
3	JH 48	Особиста
4	PT 39	Прийом гіпотензивних препаратів
5	AG 4	Особиста
6	TFB 3	Алергія на яєчні продукти
7	CM 51	Алергія на яєчні продукти
8	AS 44	Особиста (прийом ліків)
9	DW 50	Неявка
10	DJ 49	Особиста (операція)
11	SM 45	Неявка
12	AL 1	Особиста (родина)

### ***Підсумок результатів аналізу крові***

З метою безпеки та ефективності кожний суб'єкт загалом здав два зразки крові. Зразки крові збирали при первинному огляді і по завершенні дослідження. Крім того, зразки було зібрано з різними інтервалами протягом усього періоду лікування з метою виявлення алергій або токсичності. В рамках протоколу безпеки було проведено біохімічний аналіз крові, гематологію та аналіз на алергенні антитіла. Тестування проводилося медично-діагностичною довідковою лабораторією CLIA.

Біохімія крові включала натщесерце зразки глюкози, натрію, калію, хлориду, діоксиду вуглецю, азоту сечовини, креатиніну, кальцію, лужної фосфатази, загального білка, альбуміну і глобуліну. Крім того, брались зразки аспартатамінотрансфераз, аланінамінотрансфераз і загального білірубину для моніторингу функції печінки.

Повний аналіз клітин крові проводився для моніторингу загальної функції системи. Гематологічний аналіз включав в себе визначення рівня гематокриту і гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, і тромбоцитів, а також морфологію клітин.

Було зафіксовано невелике загальне перевищення в крові хлориду і азоту сечовини, але показники були в межах норми по закінченню дослідження.

Не зважаючи на випадкові неспецифічні результати, які виходили за межі діапазону дослідження, всі результати загалом були в межах норми. В огляді представлених аналітичних даних, в порівнянні з вихідними показниками, не було зафіксовано жодних істотних змін за межами нормальних показників, що й очікувалось. Не було зафіксовано жодних несприятливих ефектів або токсичності при аналізі хімічного складу крові. Концентрації гематокриту і гемоглобіну не показали значних змін, так само як і морфологія клітин крові. Крім того, жоден з учасників не показав будь-яке значне збільшення антитіл імуноглобуліну до алергенів яєчного походження.

Необроблені дані лабораторних аналізів можна знайти в супровідному документі Biova Результати лабораторних аналізів і висновки. Ця робоча книга Excel містить необроблені дані результатів кожного учасника і зберігається в листах даних з указаним кодом кожного учасника дослідження. Потім, необроблені дані вносились для кожного маркера крові зазначеного вище. Існують дві діаграми для кожного маркера крові. Для кожного маркера крові перша діаграма відображає фактичні значення по відношенню до прийнятих діапазонів медичних значень. Другий графік демонструє зміну значень у виді відсотка від первинного зразка.

### **Аналіз ефективності**

Нижче наведені дані, отримані зі щоденників пацієнтів, і даних вимірювання рухливості/болю. Вони використовуються при аналізі загального поступового впливу продукту BiovaFlex™ на пацієнтів. Всі дані були зібрані у відповідності з керівними принципами шкали WOMAC™ (сайт: [http://www.womac.org/womac/womac\\_userguide.htm](http://www.womac.org/womac/womac_userguide.htm)). Дані щоденників містять самостійні звіти в рамках дослідження, в той час як дані про біль/рухливість входять до складу підтверджуючих медичних розрахунків.

### ***Журнали самостійних звітів пацієнтів***

Окрім даних, зібраних на основі аналізу крові, суб'єкти повинні були щоденно фіксувати дотримання протоколу в електронному журналі в режимі онлайн. Зібрані дані включають час, дату, інформацію про пацієнтів і режим прийому капсул. Крім того, було сформульовано декілька питань за шкалою WOMAC, в тому числі рівень болю (помірний, середній, сильний, нестерпний) для наступних положень тіла: ходіння по плоскій поверхні, підйом або спуск по сходах, нічний сон в ліжку, сидіння і стояння. Було залишено місце для коментарів з метою порівняння реакцій з оціночними зауваженнями суб'єктів. Журнали самостійних звітів суб'єктів слугували в якості позитивного підкріплення дотримання протоколу. Крім того, класифікація цих даних ілюструє деякий розвиток реакцій суб'єкта з плином часу в більш детальному форматі. Підсумкове табулювання результатів продемонстровано нижче в Таблиці Два.



### Дані журналів самостійних звітів пацієнтів

Дати	Чинник	Відсутній (%)	Помірний (%)	Середній (%)	Сильний (%)	Нестерпний (%)
Квітень	5	46,39	30,93	20,62	0,00	0,00
	4	54,64	34,02	9,28	0,00	0,00
	3	77,32	21,65	0,00	0,00	0,00
	2	39,18	38,14	20,62	0,00	0,00
	1	34,02	47,42	16,49	0,00	0,00
Січень	5	40,61	29,95	26,90	1,02	0,00
	4	45,18	36,04	13,20	4,06	0,51
	3	55,84	24,87	15,74	3,05	0,00
	2	27,92	28,43	27,92	13,71	2,03
	1	39,09	30,96	25,89	3,55	0,00

Таблиця Два. Дані самостійних звітів (онлайн щоденник) пацієнтів. Дані показують зміни на початку лікування і наприкінці. Числа позначають відсоток від загального числа осіб, що надали відповіді (відсутній, помірний, середній, сильний, нестерпний) на анкету щодо рівня болю. Ключі до чинників: **1** = ходіння по площині - біль; **2** = підйом або спуск - біль; **3** = нічний сон в ліжку - біль; **4** = сидіння або лежання - біль; **5** = стояння - біль.

Простий аналіз даних щоденників через деякий час продемонстрував, що менша частина суб'єктів вказувала на біль в усіх питаннях навіть коли участь в дослідженні змінювалась. Відсоток суб'єктів, що не страждають від болю в чиннику 5 зріс з 40,61% до 46,39%, на шостому тижні, показуючи потенційно позитивний перерозподіл від груп з вищим рівнем болю до групи з низьким рівнем. Відсоток суб'єктів в найгірших групах за рівнем болю знизився до нуля наприкінці дослідження.

Чинник	Відсутній (%)	Помірний(%)	Середній (%)	Сильний (%)	Нестерпний (%)
5	12,45	3,168445	-30,45	TR	TR
4	17,31	-5,93768	-42,24	TR	TR
3	27,78	-14,873	TR	TR	TR
2	28,73	25,45884	-35,40	TR	TR
1	-14,90	34,71109	-57,00	TR	TR

Таблиця Три. Дані самостійних звітів (онлайн щоденник) пацієнтів. Ця таблиця фіксує у відсотках зміни у суб'єктів, які повідомляють про різні рівні болю від початку дослідження в січні до закінчення дослідження в квітні. Вищі категорії показують зниження, в той час як категорія «Відсутній» демонструє зростання усіх чинників, окрім одного.

Виходячи з даних в Таблиці Три, рівні «Сильний» і «Нестерпний» повністю звільнені по завершенню дослідження. Рівень болю «Середній» продемонстрував значне зниження. Зниження спостерігається і на рівні «Помірний», а рівень «Відсутній» продемонстрував підвищення показників, крім одного. Велика частина підвищення чинника 1, як виянилось, була розподілена серед рівня «Помірний». Ці дані узгоджуються з гіпотезою, що харчова добавка Віова впливає на зниження колінного болю.

### **Повномасштабні розрахунки рухливості і больового синдрому**

Оцінка ефективності харчової добавки була проведена на 2, 4 і 6-й тиждні від початку лікування. Під час наступних візитів клінічні дослідники вивчали щоденники пацієнтів і проводили больові тести, користуючись рейтинговою шкалою оцінювання та інтенсивності болю. Дослідники також особисто провели оцінювання діапазону рухливості колінних суглобів пацієнтів. Під час оцінювання діапазону рухливості було також проведено больовий тест за шкалою WOMAC.

Середня базова оцінка первинного рівня болю розраховувалась для всіх суб'єктів. Розраховувались зміни оцінки рівня болю для кожної процедури, потім вони усереднювались для пацієнтів на 2, 4 і 6-й тиждні оцінювання.

Проблемою під час оцінки ефекту на колінний суглоб була та, що є природне змішування кінцевих розрахунків: діапазон рухливості коліна, тобто ступінь рухливості і рівень болю у пацієнта при певних розрахунках в межах всього діапазону рухливості. Набір даних, по суті, враховує подвійні змінні величини. Таким чином, простий аналіз обох вимірів може демонструвати помилково-позитивний результат або негативний зв'язок між метою вимірювання і факторами втручання. Аби компенсувати ці подвійні змінні, було розроблено декілька простих формул для порівняння середніх значень даних.

Формули є наступними:

*Відносна функціональність (середня серед населення):* 
$$Y = \frac{1}{n} \sum_i^n \frac{(x_{1i} / 90)}{((10 - x_{2i}) / (10))}; \quad x_{2i} \neq 10 \quad \text{Формула 1}$$

Ця формула обчислює відносне збільшення діапазону рухливості ніг з урахуванням болю, або «відносної функціональності» колін суб'єктів. Це просте скориговане відношення діапазону рухів ніг у порівнянні з інверсією рівня болю на позначення функціональних можливостей, пов'язаних з болем. Кінцевим результатом є порівняння процентних співвідношень, закладених в тих самих числових термінах, які окреслюють той ступінь, щодо якого зростання загальної функціональності може бути пов'язане зі збільшенням діапазону рухливості кінцівок.

*Загальна функціональність (середня серед населення):* 
$$Y = \frac{1}{n} \sum_i^n (x_{1i} / 90) + [(10 - x_{2i}) / 10] \quad \text{Формула 2}$$

Ця формула обчислює загальне збільшення діапазону рухливості ніг з урахуванням заданого рівня болю, або «загальної функціональності» колін суб'єктів. Це скориговане відношення діапазону рухів ніг з додаванням інверсії рівня болю на позначення функціональних можливостей, пов'язаних з болем. Результатом цього є скоригована версія загальної зміни в функціональності колін суб'єкта за період дослідження.

В обох рівняннях, будь-ласка, зверніть увагу на наступне:  $y$  позначає розрахунковий підсумковий показник,  $n$  - це число суб'єктів,  $i$  - це  $i$ th суб'єкт,  $x_{1i}$  - це діапазон руху суб'єкту  $i$ ,  $x_{2i}$  - вимір за шкалою болю для суб'єкта  $i$ , 90 - загальне число діапазонів рухливості для цілком функціонального коліна, а 10 є одиницею за больовою шкалою. Оскільки 10 - це найвищий рівень болю,  $10 - x_{2i}$  позначає функціональність, пов'язану з болем пацієнта.

	Вихідні показники	Порівняння	Загальна зміна
Відносна функціональність	1,509699	2,080397	37,8%
Загальна функціональність	1,135095	1,351762	19,1%

*Джерело: В таблиці вказане середнє значення поміж населення згідно з Формулами 1, 2.*

Отримані дані відображені в наведеній вище таблиці. Дані демонструють помітне поліпшення протягом трьох вибірових етапів дослідження на 2, 4 і 6-й тиждень. Інтерпретація інформації, що міститься в наведеній вище таблиці, виглядає наступним чином: відносна гнучкість колівалась в зразку на 37,8%. Це означає, що суму набутої функціональності, в розрахунку 37,8%, можливо віднести до збільшення ступеню згинання коліна в поєднанні з відносним зниженням болю, реалізованого в рамках цього діапазону рухливості. (Крім того, варто відзначити, що значення вірогідності для всіх значень  $p < 0,0001$ , що дозволяє спростувати нульову гіпотезу.). Це узгоджується зі спостереженням за тим, що коли відбувається втручання, суб'єкт здатний збільшити свій діапазон руху до точки больової терпимості. Збільшення загальної функціональності означає, що функціональність колінного суглоба, з урахуванням кута руху і рівня болю, в цілому збільшилась на 19,1%. Ці розрахунки засновані на задокументованих вище середніх значеннях і розраховані за вибіркою осіб, представлених в дослідженні.

## Обговорення-Висновок:

Хронічний виснажливий біль в коліні і дисфункція є надзвичайно поширеним захворюванням і є важливою причиною дисфункції у людей всіх вікових груп. Дане дослідження розроблене для оцінки безпеки та ефективності BiovaFlex™, як варіанту лікування для тих, хто страждає від скелетно-м'язової дисфункції, пов'язаної з колінними суглобами.

Дослідження констатує, що BiovaFlex™ є життєздатним варіантом лікування розладів колінного суглоба і скелетно-м'язової системи, оскільки довів свою ефективність при лікуванні суглобів, і було доведено, що препарат є безпечним і не має жодних зареєстрованих негативних наслідків. Відсутність негативних побічних ефектів при вживанні BiovaFlex™ доводить, що він є більш вигідним в якості лікарського засобу, ніж традиційні методи лікування суглобів нестероїдними протизапальними препаратами, які мають серйозні побічні ефекти.

Суб'єкти продемонстрували значне покращення стану і зменшення симптомів впродовж відносно короткого за тривалістю дослідження. **(середнє зниження рівня болю протягом періоду дослідження у всіх осіб було майже на один повний пункт за шкалою WOMAC:: 0,97, всього за перші 10 днів лікування, біль був знижений в середньому на 23,77% в усіх пацієнтів. Більш тривале дослідження зможе визначити, чи тривале застосування препарату може й надалі підвищувати рухливість і її діапазон при одночасному поступовому зниженні болю.**

Як видно з даних Таблиці 3, протягом всього 45-денного дослідження, було продемонстроване значне зниження болю середнього рівня з перерозподілом до груп з низьким рівнем болю. Відносна функціональність 37,8% означає помітне поліпшення загальної рухливості. Це означає, що діапазон рухливості зріс, і в пацієнтів спостерігались вищі ступені згинання колін. Загальна функціональність в 19,1%, хоча й не така висока, як відносна функціональність, є не менш значною, враховуючи короткий термін дослідження. Ця загальна функціональність означає зменшення симптомів болю в суглобах (наприклад, при ходінні, підйомі по сходах). Як свідчать результати, використання BiovaFlex™ дійсно має потенціал при лікуванні симптоматичного полегшення болю в суглобах колін і скелетно-м'язової дисфункції, тим більше за відсутніх зареєстрованих побічних ефектів. Це вагомий результат, особливо при тих станах, що вимагають тривалого лікування.

Покращення стану і зменшення симптомів може бути частково пов'язане з глікозаміногліканами (ГАГ), які є складовими частинами BiovaFlex™. Глікозаміноглікани (ГАГ) – це клас аміноцукрів, до яких також належать гіалуронова кислота, хондроїтин-сульфат і глюкозамін, які є невід'ємною частиною аморфної основної речовини, що складає позаклітинний матрикс сполучних тканин, наприклад, суглобового хряща. ГАГ мають високо заряджені бічні групи, які роблять їх надзвичайно гідрофільними, тобто такими, які утримують великі обсяги рідини, що надають характерний тургор підтримуючим тканинам. Як уже згадувалося раніше, гіалуронова кислота, глюкозамін і хондроїтин-сульфат нерідко використовуються в боротьбі з остеоартрозом. Тож це не дивина, що BiovaFlex™, маючи у своєму складі відповідні складові, є важливим препаратом, який може поновлювати матрикс при дисфункції суглобів і розладах сполучної тканини.

Команда Клінічного Дослідження:

Марія Герман, M.D., M.P.H., Трудова Медицина, Превентивна Медицина

Херджит Панну, M.D., Патологія

Елуєм Блайден, Ph.D., Молекулярна Медицина

### Посилання

1. Baker, J.R. and Balch, D.A., Biochem. J., 82: 352-361, 1962
2. Picard, J., Paul-Gardais, A., and Vedel, M, Biochimica et Biophysica Acta, 320: 427-441
3. Gautron, J., et.al, Connective Tissue Research, 42:255-267, 2001
4. Starcher, B.C. and King, G.S., Connective Tissue Research, 8:53-55, 1980
5. Akagawa, M, et.al, Biochim. Biophys. Acta, 14:151-160, 1999
6. Hincke, M.T., et.al, Matrix Biology, 19:443-453, 2000
7. Deal, CL and Moskowitz, RW, Osteoarthritis, 1999. 25:379-395
8. Matheson, AJ and Perry, CM, Drugs Aging. 2003;20:1041-1060
9. Kevin J Ruff, Anne Winkler, Robert W Jackson, Dale P Devore, Barry W Ritz; Clinical rheumatology. 2009 Apr 2
10. Wheeler, P.R., Burkitt, H.G., Daniels, V.G. (1993). Functional Histology: A Text and Colour Atlas (3rd ed.), Hong Kong: Churchill Livingstone.