

Н.М. Шуба
Т.Д. Воронова
Г.В. Руснак
Л.А. Шевчук
А.Г. Дубкова

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

Ключові слова: остеоартроз, ревматоїдний артрит, лікування, екстракт кори верби (АССАЛІКС).

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ АССАЛІКС У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Резюме. Мета дослідження — визначення ефективності й переносимості терапії препаратом АССАЛІКС у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) та остеоартрозом (ОА) колінного та кульшового суглобів. У дослідження включені 167 хворих на ОА та 55 — на РА. При застосуванні АССАЛІКСУ у хворих на РА відзначали позитивну динаміку зменшення вираження больового синдрому за даними візуальної аналогової шкали та зниження ступеня активності ревматичного запалення. Але для більшої вірогідності твердження про ефективність АССАЛІКСУ при РА необхідно провести плацебо-контрольовані дослідження чи дослідження з активним контролем. При застосуванні препарату АССАЛІКС у хворих на ОА виявлено позитивний ефект препарату як щодо больового синдрому, так і функціональної активності суглобів. Крім того, позитивний ефект при ОА у більшості пацієнтів спостерігали при монотерапії АССАЛІКСОМ. Доведено ефективність, а також безпеку препарату АССАЛІКС при тривалому застосуванні, що дозволяє рекомендувати його для лікування хворих на РА як додаткову безпечну до базової терапію, а при ОА I–II стадії — як монотерапію. Описано механізми терапевтичного ефекту препарату АСАЛІКС.

Становлення **фітотерапії як науки** відносять до 50-х років ХХ ст., коли завдяки розвитку аналітичних технологій стало можливим ідентифікувати і виділяти з лікарських рослин біологічно активні складові й таким чином створювати **стандартизовані екстракти** — лікарські препарати з рослин, приготовлені певним способом, який дозволяє забезпечити заданий вміст основних діючих речовин. Важливим етапом розвитку фітотерапевтичного напрямку в медицині також вважають клінічні дослідження стандартизованих екстрактів, які почали проводити з 80-х років ХХ ст. у Німеччині (Walker A. F., 1998).

Боротьба людей з болем та запаленням, цими універсальними проявами патологічних процесів продовжується стільки, скільки існує саме людство. Як знеболювальні та протизапальні засоби здавна застосовують різного роду відвари та екстракти з лікарських рослин, зокрема з кори чи листя верби (латинська назва верби — salix). Застосовувати відвари з верби при гарячках та для зменшення вираженості болю рекомендували Гіппократ, Цельс, Пліній Старший, Діоскорид, Гален. Про лікувальні властивості верби згадується й у відомому «Салернському кодексі здоров'я» (XIV ст.) (Vane J.R., 2000; Чекман І.С., 2003).

Верба досить поширена рослина (в Україні нараховують 29 видів).

У 1828 р. з кори верби хімічним способом виділено один з основних активних компонентів — **саліцин**, який є пролікарським засобом (тобто речовиною, що перетворюється в активну форму після надходження в організм) **саліцилової кислоти** та різних її сполук — саліцилатів. У 1860 р. німецький

хімік Кольбе (Kolbe) синтезував саліцилову кислоту (Vane J.R., 2000). А в 1897 р. Фелікс Хофман (Felix Hoffman), який працював у німецькій компанії «Байер», синтезував ацетильовану форму саліцилової кислоти — **ацетилсаліцилову кислоту (АСК)**. Цей препарат був названий Аспірином та став найпоширенішим препаратом за всю історію медицини.

Таким чином перше синтетичне похідне активного компоненту кори верби, придатне для клінічного застосування, — АСК з'явилося тільки наприкінці ХІХ ст. Прошло ще 60 років, перш ніж було винайдено інші, подібні до АСК, протизапальні речовини — нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП — nonsteroidal anti-inflammatory drugs/NSAIDs) (Appelboom T., 2002). І лише у 1971 р. англійський фармаколог сер Джон Вейн відкрив механізм, за посередництвом якого АСК проявляє свою протизапальну, анальгезивну та антипіретичну (жарознижувальну) активність. Він довів, що АСК та інші НПЗП інгібують активність ферменту, який отримав назву **циклооксигеназа (ЦОГ)** або **простагландинсинтетаза**, що бере участь в утворенні **простагландинів (ПГ)**, які є причиною запалення, набряку, болю, гарячки (Vane J.R., Botting R.M., 2003). У 1982 р. сер Джон Вейн був нагороджений Нобелівською премією в галузі фізіології та медицини, яку він отримав разом зі шведськими біохіміками Суне Бергстремом та Бенгтом Самуельсоном (Sune Karl Bergstrom, Bengt Ingemar Samuelsson) за відкриття, яке стосується ПГ і пов'язаних з ними біологічно активних речовин (Raju T.N., 1999).

На стику ультрасучасних дослідницьких і науковомісних виробничих технологій, з одного боку,

та емпіричних знань, набутих людством протягом сотень сотень років, — з іншого, на межі минулого і нинішнього тисячоліть у Німеччині виникло і успішно розвивається самостійний фітотерапевтичний напрям, який отримав назву фітоніринг (phytoengineering; від *phyton* — рослина та *engineering* — інженерія, розробка, технологія). Ця наукова концепція нерозривно пов'язана з діяльністю компанії «Біонорика АГ», якій і належать патентні права на ексклюзивне використання терміну «фітоніринг» у всьому світі.

Висока якість фітонірингових препаратів компанії — основа їх ефективності й безпеки, важливий фактор у визначенні показань до призначення. Вона досягається завдяки дотриманню основних принципів фітонірингу:

- висока якість сировини, вирощуваної на власних плантаціях в особливих умовах, при суворому дотриманні принципів селекції та ретельного відбору насіння (виведення «ідеальної рослини») як основи бездоганної якості й відповідності кінцевого продукту встановленим стандартам. Вирощуванням лікарської сировини займаються спеціальні підрозділи компанії в Угорщині й на острові Майорка (Іспанія);
- патогенетична обґрунтованість фармакотерапевтичної дії препаратів, установлювана в ході досліджень *in vitro* і на експериментальних моделях;
- висока точність ідентифікації та детермінації активних інгредієнтів з використанням високочутливих інноваційних хімікоаналітичних методик (спектрофотометрія фітопрепаратів, спарена маспектрометрія з монолітним капіляром тощо);
- стандартизований процес і сертифіковані інноваційні технології фармацевтичного виробництва, внутрішній контроль якості протягом всього виробничого процесу — від сировини до готової лікарської форми;
- процес, що забезпечує одержання готового препарату без «температурного стресу» — низькотемпературна вакуумна екстракція в закритому циклі, що дозволяє уникнути окислювання та запобігти якісним і кількісним змінам діючих речовин;
- оптимальна лікарська форма, що забезпечує належну стабільність активних інгредієнтів при зберіганні й високу біодоступність при застосуванні препаратів;
- дотримання принципів наукової доказовості щодо ефективності й безпеки лікарських засобів, проведення клінічних досліджень належного дизайну за участю значної кількості пацієнтів, що дозволяє одержати статистично достовірні порівняльні дані про фармакотерапевтичну цінність фітонірингових препаратів.

Концепція фітонірингу, розроблена компанією «Біонорика АГ», дозволяє усунути обмеження для призначення лікарських засобів рослинного походження й створити комбіновані фітопрепарати з комплексним механізмом дії, склад яких стандар-

тизований, а ефективність сполучається з високим профілем безпеки, що дає лікарям можливість уникнути одночасного призначення декількох засобів, поліпшити ступінь проходження пацієнтом запропонованого режиму лікування (комплаєнс) і знизити вартість терапії. До найбільш популярних продуктів компанії належать препарати, які застосовують при лікуванні захворювань органів дихання, сечових шляхів, при гінекологічній патології. Однією з останніх розробок компанії «Біонорика АГ» є **фітопрепарат АССАЛІКС — стандартизований екстракт кори верби для лікування пацієнтів з ревматичними запаленнями і суглобовим болем**, зареєстрований нині й в Україні.

Узагальнивши накопичені дані фармакологічних, токсикологічних і клінічних досліджень, R.W. Marz та F. Kemper (2002) відзначають:

- екстракт кори верби має протизапальну активність, яка порівнюється з такою в АСК у високих дозах, а також здійснює антиноцицептивну й антипіретичну дію;
- на відміну від АСК, при застосуванні екстракту кори верби у фармакологічно активній дозі характерних побічних ефектів з боку слизової оболонки шлунка не виявлено;
- стандартизовані екстракти кори верби є не лише природною формою саліцилової кислоти (Marz R.W., Kemper E., 2002).

Дійсно, на сьогодні протизапальний і анальгезивний ефект екстракту кори різних видів верби лише частково пояснюють вмістом саліцину — проліків саліцилатів. Вважають, що інші компоненти екстракту також вносять вклад у загальну складову ефекту. Так, ідентифіковані компоненти екстракту (нарінгенін, катехін, еріодиктіол), які мають здатність пригнічувати ліпоксигеназу, гіалуронідазу й утворення вільних радикалів (Chrubasik S. et al., 2001a).

Таким чином, **сумарний ефект екстракту кори верби ґрунтується на адитивних ефектах флавоноїдів, які містяться в ньому, танінів, саліцилатів і, можливо, інших, ще неідентифікованих складових** (Fiebich B.L., Chrubasik S., 2004).

На користь цього висновку свідчить і той факт, що добова доза екстракту кори верби, що містить 240 мг саліцину, біоеквівалентна лише 50 мг АСК (Schmid B., 1998) — дозі, в якій АСК більшою мірою проявляє кардіопротекторні, ніж анальгезивні, властивості (Chrubasik S. et al., 2000; 2001a, b).

В експериментальному дослідженні *in vitro* B.L. Fiebich та S. Chrubasik (2004) отримано додаткові дані щодо протизапальних ефектів екстракту кори верби, що входить до складу препарату АССАЛІКС. Дослідники виявили, що екстракт кори верби інгібує **ЦОГ-2-опосередковане вивільнення простагландину E₂ (ПГЕ₂)**. На думку авторів, саме цим і пояснюється протизапальна дія екстракту.

Слід зазначити, що ПГЕ₂ — основний медіатор запальної реакції. Крім того, він сприяє зниженню порогу больової чутливості — ноціцепції, потенціюючи таким чином ефекти речовин, які викликають

больову відповідь (наприклад брадикініну й гістаміну). ПГЕ₂ також є пірогенним фактором і відіграє певну роль у генезі лихоманки, пов'язаної з інфекціями (Brooks P. et al., 1999).

B.L. Fiebich та S. Chrubasik (2004) також виявили, що ні екстракт у цілому, ні проліки саліцин або його метаболіти — саліцилати не здійснювали прямого впливу на активність ізоферментів ЦОГ (ЦОГ-1 і ЦОГ-2). Це дозволило авторам припустити, що в каскаді перетворення арахідонової кислоти точкою прикладання екстракту кори верби є ланки, розташовані вище ЦОГ-2 (схема).

Механізм дії екстракту може зокрема полягати в інгібіції фосфоліпази А₂, яка бере участь в утворенні арахідонової кислоти, що є субстратом ЦОГ.

Більше того, у цьому дослідженні також встановлено, що екстракт кори верби інгібує вивільнення таких прозапальних цитокінів, як **фактор некрозу пухлини альфа (ФНП)-α** (Tumour Necrosis Factor-α — TNF-α), а також **інтерлейкін (ІЛ)-1β** (interleukin-1β) та **ІЛ-6** (на відміну від класичних НПЗП). Однак ні саліцин, ні саліцилати не інгібували ні ЦОГ-2-опосередкованого вивільнення ПГЕ₂, ні вивільнення цитокінів. У зв'язку з цим автори зробили висновок про те, що екстракт кори верби інгібує ЦОГ-2-опосередковане вивільнення ПГЕ₂ завдяки наявності інших, ще не ідентифікованих, але відмінних від саліцину або саліцилатів компонентів. Отримані авторами результати свідчать також про те, що екстракт кори верби є помірним інгібітором вивільнення прозапальних цитокінів.

Перспективи подальшого вивчення проти-запальних ефектів екстракту кори верби автори пов'язують з експериментальними дослідженнями з виявлення адитивних або синергічних ефектів препарату щодо ПГЕ₂ і цитокінів (насамперед ІЛ-1), а також з визначенням клінічного значення слабого інгібуючого впливу екстракту на продукцію цитокінів. Крім того, на думку авторів, окремої уваги заслуго-

вує вивчення потенційного профілактичного ефекту екстракту кори верби щодо деструкції тканини суглобового хряща, можливо, також пов'язаного з впливом екстракту на синтез ІЛ-1β.

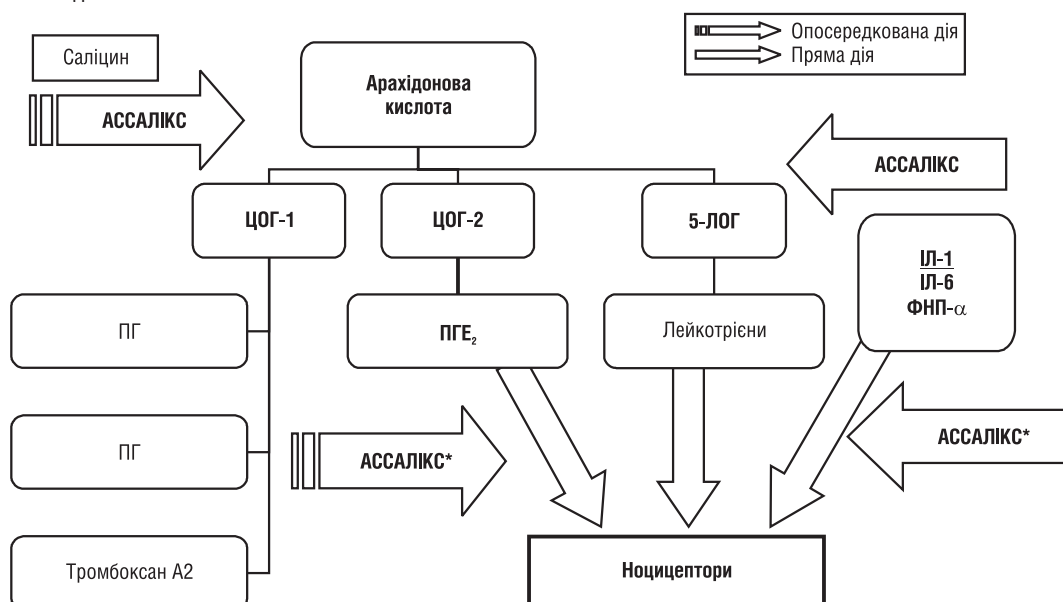
Відповідно до класифікаційної системи АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) — уніфікованої анатомо-терапевтичної та хімічної класифікації лікарських засобів (Коваленко В.Н., Вікторов А.П. (ред.), 2004) АССАЛІКС (англ. — ASSALIX) належить до засобів, які застосовують при патології опорно-рухового апарату (група М).

Європейське наукове об'єднання з фітотерапії (The European Scientific Cooperative on Phytotherapy/ ESCOP, <http://www.escop.com/>), яке узагальнює дані про застосування лікарських засобів рослинного походження в Європі, опублікувало монографію щодо використання кори верби (ESCOP Monograph, 1997). У ній відзначається, що речовини, що містяться в екстракті кори верби, здійснюють проти-запальну, анальгезивну (знеболювальну) і жарознижувальну дію.

Основним активним компонентом екстракту кори верби є саліцин, за вмістом якого й стандартизують екстракти кори верби. Вироблені в Німеччині екстракти мають відповідати вимогам Німецької фармакопеї (Deutsches Arzneibuch), що гарантує вміст в екстракті не менше як 1% саліцину. Вміст саліцину в стандартизованому екстракті кори верби, що входить до складу препарату АССАЛІКС, становить приблизно 15,2%. Одне драже препарату містить 393,24 мг сухого екстракту кори верби (8–14:1) (salicis cortex) з вмістом саліцину мінімум 60 мг.

Саліцин метаболізується головним чином з утворенням тих же кінцевих продуктів, що й АСК (ESCOP Monograph, 1997). На відміну від АСК, саліцин у корі верби спочатку перебуває у вигляді суміші неактивних глікозидів — природної пролікарської суміші і не виявляє такого, як АСК, ефекту, що подразливо

Схема. Механізм дії АССАЛІКСУ



*Fiebich B.L., Chrubasik S. (2004)

діє на травний тракт (Dabrowska-Zamojcin E.I. et al., 2002). У кишечнику саліцин розпадається з утворенням основного метаболіту — салігеніну, у формі якого й абсорбується. Салігенін окислюється в крові й печінці з утворенням терапевтично активної саліцилової кислоти (ESCOPE Monograph, 1997).

Монографія ESCOP рекомендує застосування екстрактів кори верби при гарячкових станах, для симптоматичного лікування при легких симптомах ревматичних захворювань, для зменшення вираженості больового синдрому, включаючи легкий головний біль. Показаннями для застосування препарату АССАЛІКС є ревматичне запалення та біль у суглобах, біль у поперековому й шийному відділах хребта. АССАЛІКС призначають дорослим і дітям віком старше 12 років по 1–2 драже 2 рази на добу. Монографія ESCOP не містить відомостей про обмеження тривалості застосування екстрактів кори верби. Крім того, не виявлено даних про токсичні ефекти екстрактів, хоча й рекомендують уникати застосування препаратів верби у пацієнтів з гіперчутливістю до саліцилатів.

Виробництво екстрактів кори верби відповідно до Німецької фармакопеї гарантує відсутність у них мікроорганізмів і важких металів, а також допускає вимірювання радіоактивності продукту для виключення можливості радіоактивного забруднення, зокрема внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (Chrubasik S. et al., 2000).

Нині в економічно розвинених та в країнах, що розвиваються, відзначають підвищення інтересу до лікарських препаратів рослинного походження. Ці засоби широко використовують для лікування пацієнтів з ревматичними захворюваннями, больовим синдромом різної етіології. Деякі автори класифікують їх, ймовірно, за аналогією із НПЗП як протизапальні фітопрепарати (phyto-anti-inflammatory drugs/PAIDs) (Ernst E., Chrubasik S., 2000). Однак наукових даних про механізми дії та клінічної ефективності протизапальних фітопрепаратів недостатньо (Setty A.R., Sigal L.H., 2005).

«Золотим стандартом» (еталонним методом) є метод, процедура чи вимірювання, який широко застосовують як найкращий з наявних і з яким варто порівнювати нові методи, зокрема при дослідженні точності діагностичних методів або оцінці ефективності препаратів. Для клінічних досліджень «золотим стандартом» визнане **рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване випробування**. (Мальцев В.И. и соавт., 2002).

Компанія «Біонорика АГ» — одне з перших фармацевтичних підприємств, що почали проводити клінічні випробування рослинних лікарських засобів шляхом рандомізованих подвійних сліпих контрольованих досліджень (в історії розвитку компанії ця подія датована 1979 р.). Які ж наукові докази (тобто дані клінічних випробувань) щодо ефективності й безпеки стандартизованого екстракту кори верби, що входить до складу протизапального фітопрепарату АССАЛІКС, існують на сьогодні?

У Німеччині, в університеті міста Тюбінген (Tubingen) В. Schmid та співавтори (2000) провели

подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, мета якого оцінити клінічну **ефективність стандартизованого екстракту кори верби при лікуванні пацієнтів з ревматичними захворюваннями суглобів** — остеоартритом кульшового та колінного суглобів. У дослідженні, що тривало 2 тиж, взяли участь 78 пацієнтів; 39 з них був призначений екстракт кори верби (у дозі, що відповідає 240 мг саліцину на добу), інші 39 пацієнтів отримували плацебо. Основна оцінка результатів — визначення вираженості болю за допомогою субшкали болю індексу остеоартриту WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index). Через 2 тиж лікування екстрактом кори верби вираженість болю зменшилась порівняно з вихідною на 14%, тоді як у групі плацебо збільшилася на 2%. Більш виражені порівняно з плацебо терапевтичні ефекти екстракту кори верби підтвердили також результати аналізу щоденників пацієнтів (показники візуальної аналогової шкали — ВАШ) і результати аналізу заключної загальної оцінки пацієнтами ($p=0,0002$) і дослідниками ($p=0,0073$). Автори зробили висновок про ефективність екстракту кори верби для лікування пацієнтів з остеоартритом.

В іншому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні вивчали ефективність стандартизованого **екстракту кори верби при лікуванні пацієнтів із загостренням хронічного болю в нижній ділянці спини** (Chrubasik S. et al., 2000).

Обґрунтовуючи актуальність цього дослідження, автори відзначають, що Монографія ESCOP (1997) рекомендує застосування екстрактів кори верби у дорослих пацієнтів у дозах, еквівалентів максимум 240 мг саліцину на добу. Однак аналогічна Німецька монографія від 1984 р. (Bundesanzeiger Nr. 22 December 5, 1984) рекомендує не більше половини цієї дози (цит. по S. Chrubasik et al., 2000). Порівняти ефективність і безпеку цих двох рекомендованих доз при лікуванні пацієнтів із загостренням болю в нижній ділянці спини також було завданням дослідження.

У дослідження включили 210 пацієнтів із загостренням хронічного болю в нижній ділянці спини, вираженість якої на момент включення в дослідження перевищувала 5 см за 10-сантиметровою ВАШ. Пацієнтів рандомізовано на 3 групи (по 70 учасників у кожній) для прийому всередину плацебо чи екстракту кори верби в добовій дозі, що включає 120 або 240 мг саліцину (відповідно низька й висока дози). За даними методу рідинної хроматографії високого тиску (high pressure liquid chromatography/HPLC) вміст саліцину в 1 мг досліджуваного екстракту становив приблизно 0,153 мг. Препаратом для додаткового знеболення у дослідженні був трамадол. Тривалість сліпої фази дослідження становила 4 тиж. Основна оцінка результату — частка пацієнтів, які не відчують біль і не застосовують трамадол протягом як мінімум 5 днів в останній тиждень дослідження.

Відповідь на лікування в групі пацієнтів, які приймали екстракт у високій дозі, була очевидною вже

після 1-го тижня лікування. Істотно більша кількість пацієнтів у групі плацебо застосували додатково трамадол протягом кожного тижня дослідження ($p < 0,001$). Лише в 1 учасника дослідження відзначено алергічну реакцію, можливо, пов'язану із застосуванням екстракту.

Таким чином, досліджуваний **екстракт кори верби — ефективний і безпечний засіб для лікування пацієнтів із загостренням хронічного болю в нижній ділянці спини**. Терапевтична ефективність препарату АССАЛІКС зростає з підвищенням його добової дози, тобто анальгезивний ефект препарату є дозозалежним (Chrubasik S. et al., 2000; Werner G., Scheithe K., 2004).

На території України дослідження з метою оцінки ефективності АССАЛІКСУ при остеоартрози та ревматоїдному артриті проводили лікарі-практики в лікувальних закладах Вінницької, Дніпропетровської, Донецької, Івано-Франківської, Львівської, Полтавської, Харківської, Черкаської, Чернігівської областей, у Києві та АР Крим.

Мета проведеного дослідження — визначення ефективності та переносимості терапії препарату АССАЛІКС у хворих з ревматоїдним артритом та остеоартрозом колінного та кульшового суглобів.

У дослідження включили 167 хворих на остеоартроз та 55 — на ревматоїдний артрит.

Ефективність вираженості больового синдрому у хворих на остеоартроз оцінювали за показниками ВАШ (мм), функціональну активність суглобів — за індексом Лекена.

Активність процесу у хворих на ревматоїдний артрит визначали за оцінкою ранішньої скутості, даними ВАШ, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивного білка (СРБ — якісний показник).

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Серед хворих на ревматоїдний артрит у дослідженні взяли участь 41 (74,55%) жінка, 14 (25,45%) чоловіків, тобто переважали жінки.

За віковим складом при ревматоїдному артриті переважали пацієнти 40–59 років:

- <30 років — 1
- 30–39 років — 11
- 40–49 років — 13
- 50–59 років — 19
- ≥60 — 11

За рентгенологічною стадією хворі на ревматоїдний артрит розподілялись так: I — 1 (1,87%), II — 13 (23,6%), III — 24 (43,63%), IV — 17 (30,9%).

За активністю процесу: 1 хворий з I, 15 — з II, 39 — з III ступенем активності.

Усі хворі на ревматоїдний артрит, крім АССАЛІКСУ, приймали глюкокортикоїди (метилпреднізолон, преднізолон, триамцинолон); імуносупресивну терапію (метотрексат, азатиоприн, лефлуномід); інші базисні препарати (сульфасалазин, лумороксін, гідроксихлорохін); НПЗП (моваліс, целекоксиб, німесулід, диклофенак); препарати, що містять кальцій.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що у хворих на ревматоїдний артрит **при засто-**

суванні АССАЛІКСУ відбувається позитивна динаміка зменшення вираження больового синдрому за даними ВАШ (рис. 1).

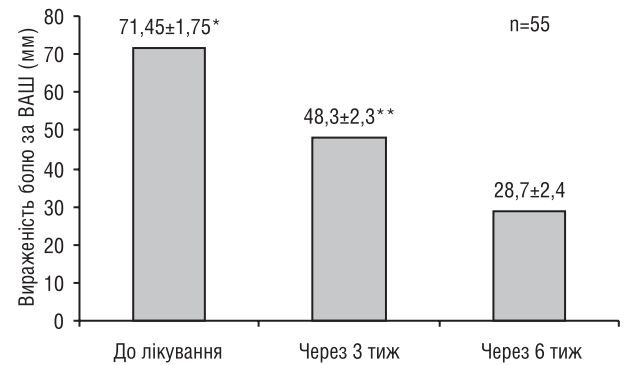


Рис. 1. Динаміка больового синдрому під впливом лікування у пацієнтів з ревматоїдним артритом

У рис. 1–4: *достовірна відмінність показників хворих через 3 тиж після лікування порівняно з показниками до лікування $p < 0,001$; **достовірна відмінність показників хворих через 6 тиж після лікування порівняно з показниками через 3 тиж лікування $p < 0,001$.

Як свідчать наведені дані, **вже через 3 тиж прийому АССАЛІКСУ відзначали достовірно ($p < 0,001$) зменшення вираженості болю з 71,45 ± 1,75 до 48,3 ± 2,3. Ще більш виражений ефект спостерігали після 6 тиж застосування препарату** — достовірно зменшення вираженості болю ($p < 0,001$) порівняно з 3-м тижнем з 48,3 ± 2,3 до 28,7 ± 2,4. Побічних ефектів у досліджуваній групі під час прийому препарату не відзначали.

До лікування був 1 хворий на ревматоїдний артрит I ступеня активності, після 3 і 6 тиж лікування — відсутня активність.

До лікування було 15 хворих на ревматоїдний артрит II ступеня активності, через 3 тиж лікування з них у 11 хворих ступінь активності знизилася на один порядок, а у 4 відзначали відсутність активності. Через 6 тиж лікування у 4 відсутня активність, у 7 — I ступінь активності, у 4 — II ступінь активності.

Хворих на ревматоїдний артрит III ступеня активності було 39, після 3 тиж лікування з них: у 1 відсутня активність, у 3 — I ступінь активності, у 26 — II і у 9 залишався III ступінь активності. Після 6 тиж лікування: у 3 відсутня активність, у 16 — I ступінь активності, у 18 — II, у 2 залишався III ступінь активності.

Таким чином, **у процесі лікування у пацієнтів з ревматоїдним артритом відбувалося зниження ступеня активності ревматичного запалення**.

Оскільки хворі на ревматоїдний артрит отримували також додатково інші препарати (НПЗП, глюкокортикостероїди та базисні препарати), то оцінка ефективності АССАЛІКСУ у цієї групи хворих може бути лише відносно достовірною. Ефективність застосування АССАЛІКСУ при ревматоїдному артриті була б більш достовірною за наявності контрольної групи, хворі якої не приймали б АССАЛІКС. Тому вивчення ефективності препарату АССАЛІКС при ревматоїдному артриті потребує подальших досліджень.

ОСТЕОАРТРОЗ

Серед хворих на остеоартроз теж переважали жінки — 117 (70%), чоловіків було 50 (30%). У 24 (14,4%) хворих діагностували коксартроз, у 103 (61,7%) — гонартроз, а у 40 (23,9%) — поєднане ураження колінного та кульшового суглобів.

Рентгенологічно: 110 (65,9%) пацієнтів на остеоартроз I–II, 57 (34,1%) — III–IV стадії захворювання.

Розподіл за віком хворих на остеоартроз:

- <40 років — 8 (4,8%)
- 40 — 49 років — 19 (11,4%)
- 50 — 59 років — 59 (35,3%)
- ≥60 — 81 (48,5%)

З наведених даних можна зробити висновок, що у хворих, включених у дослідження, остеоартроз частіше виявляли у жінок віком старше 50 років, з переважним ураженням колінного суглоба, з I–II рентгенологічною стадією.

Лікувалися лише АССАЛІКСОМ при остеоартрозі 93 (55,7%) хворих, а 74 (45,3%) додатково приймали:

- комбіновану терапію хондроїтину сульфат з глюкозаміну гідрохлорид — 17 (23%),
- препарати кальцію — 19 (26%),
- НПЗП (мелоксикам, німесулід, диклофенак) — 40 (54%),
- глюкозамін — 3 (4%) і комбіновану терапію глюкозаміну гідрохлорид з хондроїтину сульфат — 16 (22%).

При вивченні **ефективності АССАЛІКСУ у хворих на остеоартроз** відзначено **суттєву позитивну динаміку больового синдрому в процесі лікування за даними ВАШ** (рис. 2)

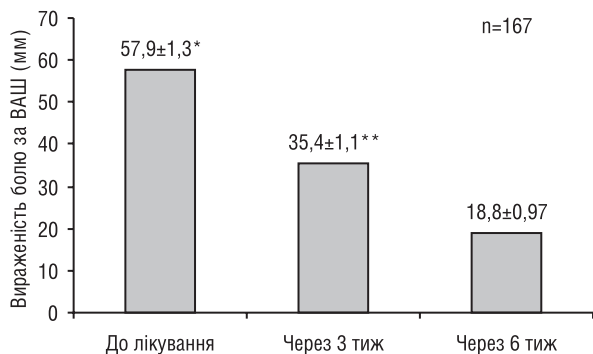


Рис. 2. Динаміка больового синдрому в процесі лікування у пацієнтів з остеоартрозом

Як свідчать наведені дані, вже через 3 тиж відзначали достовірне ($p < 0,001$) зменшення вираженості болю з $57,9 \pm 1,3$ до $35,4 \pm 1,1$. Ще більш виражений ефект спостерігали після 6 тиж застосування препарату — достовірне зменшення вираженості болю ($p < 0,001$) порівняно з 3-м тижнем з $35,4 \pm 1,1$ до $18,8 \pm 0,97$.

Окрім зменшення вираженості больового синдрому, у пацієнтів з остеоартрозом, які приймали АССАЛІКС, також відзначали **значне поліпшення функцій суглобів за даними індексу Лекена** (рис. 3).

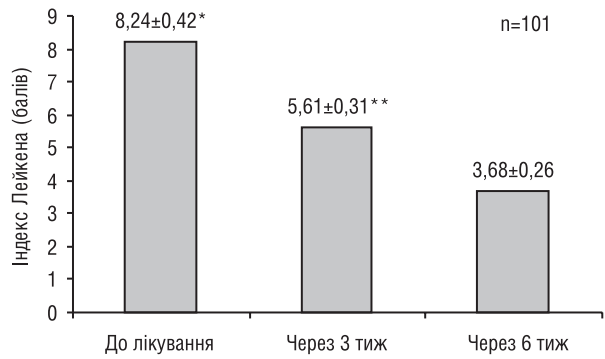


Рис. 3. Динаміка індексу Лекена в процесі лікування у пацієнтів з остеоартрозом

Згідно з даними табл. 3 **через 3 і 6 тиж відзначали достовірне поліпшення функцій суглобів** ($p < 0,001$).

Як свідчать наведені дані рис. 2 і 3, виявлено позитивний ефект препарату АССАЛІКС як щодо больового синдрому, так і функціональної активності суглобів. Побічних ефектів у основній групі пацієнтів не виявлено.

Позитивний ефект виявляли у 93 (55,7%) хворих на остеоартроз не лише на фоні початкового прийому НПЗП, а також монотерапії АССАЛІКСОМ. Цих пацієнтів розподілили ще на дві групи, в одній з яких 93 хворих приймали **монотерапію АССАЛІКСОМ**, а в іншій — 40 хворих **комбіновану терапію АССАЛІКС + НПЗП**. Монотерапію отримували 80 пацієнтів з остеоартрозом I–II рентгенологічної стадії, 13 хворих III–IV стадії, а комбіновану терапію — 40 III–IV рентгенологічної стадії (рис. 4).

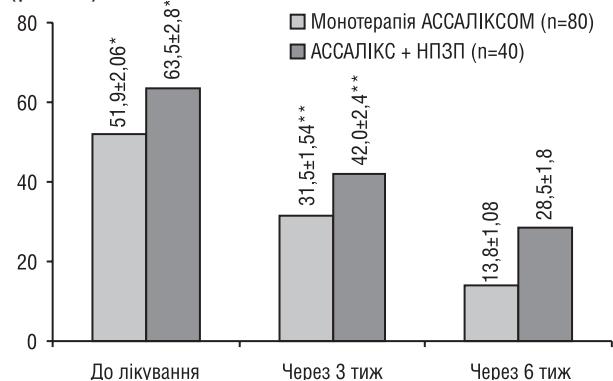


Рис. 4. Динаміка ВАШ у хворих з остеоартрозом у різних групах

Як свідчать дані рис. 4 в обох основних групах виявили позитивну динаміку за даними ВАШ, хоча в групі, яка приймала монотерапію, з I–II рентгенологічною стадією була краща динаміка за рахунок початкової стадії захворювання. У хворих з III–IV рентгенологічною стадією, які отримували комбіновану терапію, також відзначали позитивну, але менш виражену динаміку за рахунок застарілих патоморфологічних змін.

Дані 13 пацієнтів з остеоартрозом III–IV стадії, які отримували монотерапію АССАЛІКСОМ, при оцінці результатів не враховували у зв'язку з малою кількістю респондентів.

Як впливає з наведених даних, монотерапія АССАЛІКСОМ більш показана при остеоартрозі

I–II рентгенологічній стадії, а при III–IV — ефективніша комбінована терапія АССАЛІКС + НПЗП.

ВИСНОВКИ

1. При застосуванні АССАЛІКСУ у хворих на **ревматоїдний артрит** виявлено позитивну динаміку зменшення вираженості больового синдрому за даними ВАШ та зниження ступеня активності ревматичного запалення. Але для більшої вірогідності твердження про ефективність АССАЛІКСУ при ревматоїдному артриті необхідно провести плацебо-контрольовані дослідження чи дослідження з активним контролем.

2. При застосуванні препарату АССАЛІКС у хворих на **остеоартроз** виявлено позитивний ефект препарату як щодо больового синдрому, так і функціональної активності суглобів. Окрім того, **позитивний ефект при остеоартрозі** у більшості пацієнтів відзначали **при монотерапії АССАЛІКСОМ**.

3. Доведена ефективність, а також безпека препарату АССАЛІКС при тривалому лікуванні дозволяють рекомендувати його для проведення терапії у хворих на остеоартроз, а також у хворих на ревматоїдний артрит як додаткової безпечної до базової терапії.

ЛИТЕРАТУРА

Белоусов Ю.Б., Созинов А.С., Гурылева М.Э., Юдин Б.Г., Белоусов Д.Ю., Гуревич К.Г., Фабрикант Е.Г., Мальцев В.И., Ефимцева Т.К. (2005) Введение в биомедицинскую этику. Укр. мед. часопис, 3(47): 31–41.

Викторов А.П. (2003) Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? Укр. мед. часопис, 1(33): 79–89 (http://www.umj.com.ua/pdf/33/umj_33_1429.pdf).

Коваленко В.М., Шуба Н.М. (2003) Ревматичні хвороби суглобів: медико-соціальні проблеми в Україні та шляхи їх вирішення. Укр. ревматол. журн., 3(13): 3–7 (<http://www.morion.ua/magazin/Revmatology/pdf/11/242.pdf>).

Коваленко В.Н., Викторов А.П. (ред.) (2004) Компендиум 2004 — лекарственные препараты. МОРИОН, Киев, 1664 с.

Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б., Коваленко В.Н. (ред.) (2002) Клинические испытания лекарств. МОРИОН, Киев, 352 с.

Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.) (2001) Глоссарий руководства для составителей Кокрановских обзоров. Версия 4.1. Укр. мед. часопис, 1(21): 115–135 (http://www.umj.kiev.ua/pdf/21/umj_21_1065.pdf) [см. также: <http://www.cochrane.ru/cochrane/glossary.htm>]; Higgins J.P.T., Green S. (Eds) (2005) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [updated May 2005] (<http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>).

Чекман І.С. (2003) Клінічна фітотерапія. А.С.К., Київ, 552 с.

Appelboom T. (2002) Arthropathy in art and the history of pain management — through the centuries to cyclooxygenase-2 inhibitors. Rheumatology (Oxford), 41(Suppl. 1): 28–34 (http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/reprint/41/suppl_1/28.pdf).

Assendelft W.J.J., Morton S.C., Yu Emily I., Suttorp M.J., Shekelle P.G. (2004) Spinal manipulative therapy for low-back pain. Cochrane Database Syst. Rev., 1: CD000447.pub2 (<http://www.update-software.com/Abstracts/ab000447.htm>) [Перевод реферата систематического обзора — см. Укр. мед. часопис, 3(41): 23–24 (http://www.umj.com.ua/pdf/41/umj_1624.pdf)].

Brooks P., Emery P., Evans J.F., Fenner H., Hawkey C.J., Patrono C., Smolen J., Breedveld F., Day R., Dougados M., Ehrlich E.W., Gijon-Banos J., Kvien T.K., Van Rijswijk M.H., Warner T., Zeidler H. (1999) Interpreting the clinical significance of the dif-

ferential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. Rheumatology (Oxford), 38(8): 779–788 (<http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/reprint/38/8/779.pdf>).

Chrubasik S., Eisenberg E., Balan E., Weinberger T., Luzzati R., Conrath C. (2000) Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. Am. J. Med., 109(1): 9–14.

Chrubasik S., Kunzel O., Black A., Conrath C., Kerschbaum F. (2001a) Potential economic impact of using a proprietary willow bark extract in outpatient treatment of low back pain: an open non-randomized study. Phytomedicine, 8(4): 241–251.

Chrubasik S., Kunzel O., Model A., Conrath C., Black A. (2001b) Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain. Rheumatology (Oxford), 40(12): 1388–1393 (<http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/reprint/40/12/1388.pdf>).

Dabrowska-Zamojcin E.I., Glinko A., Samochowiec L., Kolodziej B. (2002) Willow bark extract and aspirin — their potential for gastric injury in mice and other toxicity aspects. Focus Astern. Complement. Ther., 7: 91 (<http://journals.medicinescomplete.com/journals/fact/current/fact0701al3al2.htm>);

Ernst E., Chrubasik S. (2000) Phyto-anti-inflammatories. A systematic review of randomized, placebo-controlled, doubleblind trials. Rheum. Dis. Clin. North Am., 26(1): 13–27, vii.

ESCOPE Monograph (1997) Salix cortex (Willow Bark). In: ESCOPE MONOGRAPHS on the medicinal uses of plant drugs, Fascicule 4 (ISBN 1-901964-03-5).

Fiebich B.L., Chrubasik S. (2004) Effects of an ethanolic salix extract on the release of selected inflammatory mediators *in vitro*. Phytomedicine, 11(2–3): 135–138.

Krivoy N., Pavlotzky E., Chrubasik S., Eisenberg E., Brook G. (2001) Effect of salicis cortex extract on human platelet aggregation. Planta Med., 67(3): 209–212.

Marz R.W., Kemper F. (2002) Willow bark extract — effects and effectiveness. Status of current knowledge regarding pharmacology, toxicology and clinical aspects. Wien. Med. Wochenschr., 152(15–16): 354–359.

Nelemans P.J., de Bie R.A., de Vet H.C.W., Sturmans F. (1999) Injection therapy for subacute and chronic benign low-back pain. Cochrane Database Syst. Rev., 4: CD001824 (<http://www.update-software.com/Abstracts/ab001824.htm>) [Перевод реферата систематического обзора — см. Укр. мед. часопис, 3(41): 25–26 (http://www.umj.com.ua/pdf/41/umj_1624.pdf)].

Raju T.N. (1999) The Nobel chronicles. 1982: Sune Karl Bergstrom (b 1916); Bengt Ingemar Samuelsson (b 1934); John Robert Vane (b 1927). Lancet, 354(9193): 1914.

Schmid B. (1998) Behandlung von Cox- und Gonarthrosen mit einem Trockenextrakt aus Salix purpurea + daphnoides — Studie zur Kinetik von Weidenrinde. Dissertation from the Faculty of Chemistry and Pharmacy, Eberhard-Karls University Tubingen.

Schmid B., Ludtke R., Selbmann H.K., Kotter I., Tschirdehahn B., Schaffner W., Heide L. (2000) Effectiveness and tolerance of standardized willow bark extract in arthrosis patients. Randomized, placebo controlled double-blind study. Z. Rheumatol., 59(5): 314–320.

Setty A.R., Sigal L.H. (2005) Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: mechanisms of action, efficacy, and side effects. Semin. Arthritis Rheum., 34(6): 773–784.

Vane J.R. (2000) The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. J. Physiol. Pharmacol., 51(4 Pt 1): 573–586 (http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/1200/pdf/573_1200_article.pdf).

Vane J.R., Botting R.M. (2003) The mechanism of action of aspirin. Thromb. Res., 110(5–6): 255–258.

Walker A.F. (1998) Clinical trials in phytotherapy: from concept to publication. ESCOPE (European Scientific Cooperative on Phytotherapy): the 5th International Symposium, 15–16 October, 1998. The European Phytojournal., Issue 1 draft — in press (<http://www.ex.ac.uk/phytonet/phytojournal/walkerweb2.pdf>).

Zenner-Weber M.A. (2004) Successful treatment of chronic rheumatic diseases (ICD M-codes) with willow bark extract (Assalix O), a seed-

ing trial. Gemeinsamer Kongress der Schweizerischen Gesellschaften für Rheumatologie und für Physikalische Medizin und Rehabilitation 2004, 16–17 September, Locarno, 1 p.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА АССАЛИКС В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, Г.В. Руснак,
Л.А. Шевчук, А.Г. Дубкова*

Резюме. Цель исследования — определение эффективности и переносимости терапии препаратом АССАЛИКС у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и остеоартрозом (ОА) коленного и тазобедренного суставов. В исследование включили 167 больных с ОА и 55 — с РА. При применении АССАЛИКСА у больных с РА выявляли положительную динамику уменьшения выраженности болевого синдрома по данным ВАШ и снижение степени активности ревматического воспаления. Но для большей достоверности утверждения об эффективности АССАЛИКСА при РА необходимо провести плацебо-контролируемые исследования либо исследования с активным контролем. При применении препарата АССАЛИКС у больных с ОА выявляют положительный эффект препарата как относительно болевого синдрома, так и функциональной активности суставов. Кроме того, положительный эффект при ОА у большинства пациентов наблюдали при монотерапии АССАЛИКСОМ. Доказанная эффективность, а также безопасность препарата АССАЛИКС при продолжительном применении позволяет рекомендовать его для лечения у больных с РА как дополнительную безопасную к базовой терапию, а при ОА I–II стадии — как монотерапию. Опи-

саны механизмы терапевтического воздействия препарата АССАЛИКС.

Ключевые слова: остеоартроз, ревматоидный артрит, лечение, экстракт коры вербы (АССАЛИКС).

THE ANALYSIS OF EFFICACY OF ANTI- INFLAMMATORY PREPARATION ASSALIX'S APPLICAION IN CLINICAL PRACTICE

*N.M. Shuba, T.D. Voronova, G.V. Rusnak,
L.A. Shevchyuk, A.G. Dubkova*

Summary. The purpose of the study was to define the efficacy and tolerability of ASSALIX'S application in patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) of knee and hip joints. 167 OA patients and 55 RA — were included. It was determined, that ASSALIX'S application in RA patients leads to positive changes: reduction of pain syndrome according to VAS, as well as degree of activity of rheumatic inflammation. But, for greater reliability of the statement about ASSALIX'S efficacy in RA it is necessary to carry out the placebo-controlled studies, or those with active control. It was observed the positive effect of preparation ASSALIX in OA patients, as concerning pain syndrome and functional joints' activity. Moreover, the positive effect in OA was achieved in a greater half of patients on ASSALIX'S monotherapy. The proved efficacy, and also safety of medication ASSALIX for long-period treatment, allows to recommend it for treatment of RA, as additional therapy, safe due to basic, and for the I–II stages of OA — as monotherapy. Mechanisms of therapeutic action of medication ASSALIX are given in details.

Key words: osteoarthritis, rheumatoid arthritis, treatment, extract of willow bark (ASSALIX). □

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Клинический спектр катастрофического антифосфолипидного синдрома при наличии или отсутствии системной красной волчанки

*Bayraktar U.D., Erkan D., Bucciarelli S.,
Espinosa G., Asherson R. (2007)*

The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. J. Rheumatol., 34: 346–352.

Цель. Сравнить спектр клинических проявлений первичного катастрофического антифосфолипидного синдрома (П-КАФС) с антифосфолипидным синдромом, ассоциированным с системной красной волчанкой (СКВ-КАФС).

Методы. Использовали интернет-регистр КАФС для сравнения демографических, клинических и лабораторных характеристик 127 пациентов с П-КАФС и 103 пациентов с СКВ-КАФС. В ходе логистического регрессионного анализа выбраны и проанализированы отрицательные прогностические факторы смертности данных групп пациентов.

Результаты. На момент установления диагноза КАФС в группе пациентов с СКВ-КАФС в сравнении с группой пациентов с П-КАФС преобладали более молодой возраст и женский пол; выявляли поражение головного мозга и поджелудочной железы; в качестве терапии применяли глюкокортикостероиды и циклофосфамид; установили более низкую распространенность высокого титра (≥ 80 ед.) IgG-антител к кардиолипину; отмечали высокий риск смертности после выравнивания групп по возрасту, полу, поражению органов и лечению. На основании логического регрессионного анализа применение циклофосфамида ассоциировалось с повышенной смертностью при П-КАФС, но улучшало прогноз среди пациентов с СКВ-КАФС.

Вывод. СКВ является плохим прогностическим фактором у пациентов с КАФС, а применение циклофосфамида может быть приоритетным способом лечения пациентов с СКВ-КАФС.