

О.П. Борткевич
Ю.А. Поскрипко
Е.Ю. Тимошенко

ЗИНАКСИН С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», Киев

Ключевые слова:

доказательная медицина, Зинаксин, остеоартроз.

Резюме. В обзоре приведены результаты контролируемых клинических исследований с применением стандартизированного экстракта имбиря 77/15 (Зинаксин), проведенных в соответствии со стандартами ICH-GCP. Представленные результаты свидетельствуют о доказанной эффективности и безопасности применения стандартизированного экстракта имбиря 77/15 (Зинаксин) в лечении остеоартроза. Это позволяет обоснованно рекомендовать Зинаксин к применению в лечении этого заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время активно обсуждается необходимость применения современных лекарственных средств, в частности специфических ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2, в соответствии со стандартами доказательной медицины (Насонов Е.Л., 2002; Лялина В.В., 2007; Яременко О.Б., 2007).

Рекомендуя лекарственное средство, практикующий врач должен осознавать, на основе каких достоверных данных он делает свой выбор, насколько доброкачественными были научные исследования при выведении лекарства на рынок. Это особенно актуально ввиду того, что многие практикующие врачи видят в доказательной медицине некую догму, отделенную от реальности, которая мешает индивидуальному подходу к лечению конкретного пациента.

Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) — наиболее точный способ выявления причинно-следственных связей между лечением и исходом заболевания, определения экономической эффективности терапии. Данные этих исследований очень важны для практической медицины, но их получение требует значительных временных и финансовых затрат (Sibbald B., Roland M., 1998). Данные РКИ особенно актуальны для лекарственных средств растительного происхождения, поскольку клинический эффект таких препаратов обусловлен суммированием (в ряде случаев — потенцированием) биологического действия отдельных компонентов, фармакокинетику и фармакодинамику которых в большинстве случаев изучить в полной мере не представляется возможным.

Цель данной работы — проанализировать соответствие клинических данных об эффективности и безопасности препарата Зинаксин, полученных из открытых источников, стандартам доказательной медицины.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Зинаксин — лекарственное средство, изготовленное на основе лекарственных растений для применения у пациентов с болью и скованностью суставов, обусловленных остеоартритом, производства компании «Ferrosan A/S» (Дания, сертификат GMP 2712-690/22; ГСЛС МОЗ Украины, № 506 от

14.08.2007), фармакотерапевтическая группа АТС M09A (средства, применяемые при патологии опорно-двигательного аппарата).

Зинаксин представляет собой стандартизированный экстракт имбиря (*Zingiber officinale*) (77/15 — персональный идентификационный шифр данного стандартизированного экстракта имбиря) 150 мг и экстракт альпинии (*Alpinia galanga*) 15 мг. Стандартизация растительных экстрактов позволяет гарантировать одинаковое качество каждой дозы фитопрепаратов.

Фармакотерапевтические эффекты Зинаксина реализуются преимущественно за счет гидроксиполоксифенил-соединений (hydroxy-aloxy-phenyl compounds), наиболее важными из которых являются 6-gingerol (гингерол) и 6-shogaol (шогаол), которые обладают выраженными обезболивающими и противовоспалительными, в несколько меньшей степени жаропонижающим действиями (Suekawa M. et al., 1984; Backon J., 1986; Srivastava K.C. et al., 1992). Данные вещества селективно ингибируют ЦОГ-2, синтез простагландина-2, интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-2; лейкотриенов; активируют синтез ИЛ-4, ИЛ-10, способствуют замедлению деструкции хрящевой ткани, индуцированной фактором некроза опухоли- α ; способствуют восстановлению хрящевой ткани (хондропротекторное действие) (Frondoza C.G. et al., 2004).

Данные о контролируемых клинических исследованиях стандартизированного экстракта имбиря 77/15 получали из открытых источников: журнальных публикаций, отчетов о клинических исследованиях, систематических обзоров PubMed, Medline, CINAHL, Cochrane Controlled Trials Register и др.

Полученные данные верифицировали в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации боли по лечению боли при артритах/артрозах (APS, 2002), а также рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR): доказательный подход к лечению пациентов с остеоартрозом коленных суставов (EULAR, 2003); доказательный подход к лечению пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов (EULAR, 2004); рекомендации Европейской антиревматической лиги по лечению при раннем артрите (EULAR, 2007) согласно отчетам специальной комиссии постоянного комитета (EULAR) по международным клиническим исследованиям, включая терапевтические (ESCISIT).

При этом руководствовались стандартными критериями доказательности в зависимости от дизайна исследования в нисходящей последовательности:

Таблица 1
Критерии доказательности данных клинических исследований, влияющие на рекомендации (Shekeile P.G. et al., 1999)

Уровень доказательности	Доказательная база	Ценность рекомендации	Обоснованность (сила) рекомендации
Ia	Метаанализ РКИ	A	Доказательства основаны на данных I (Ia–Ib) уровня доказательности
Ib	Минимум 1 РКИ		
IIa	Минимум 1 контролируемое исследование без рандомизации (или систематические обзоры когортных исследований)	B	Доказательства основаны на данных II (IIa–IIb) уровня или экстраполированы из данных I уровня
IIb	Минимум 1 квазиэкспериментальное исследование (или когортное исследование)		
III	Минимум 1 описательное исследование (сравнительное, корреляционное, исследование «случай–контроль»)	C	Доказательства основаны на данных III уровня или экстраполированы из данных I–II уровня
IV	Отчеты комитетов экспертов, коллегий, рекомендации ассоциаций, консенсусы, мнения или клинический опыт авторитетных специалистов	D	Доказательства основаны на данных IV уровня или экстраполированы из данных II–III уровня

Данная категоризация не учитывает V уровень доказательности и соответственно приоритетности рекомендаций E (широко использовавшийся ранее), когда согласно данным РКИ имеются веские отрицательные доказательства в пользу того, чтобы исключить данный метод из рекомендаций.

В зависимости от корректности дизайна исследования рациональным представляется алгоритм оценки доказательств эффективности и безопасности лечения (в порядке убывания значимых критериев):

- наличие в исследовании группы контроля;
- наличие в исследовании рандомизации;
- наличие в исследовании плацебо-контроля;
- дизайн «слепого» исследования («двойного слепого»);
- достаточная продолжительность исследования;
- достижение изначальных целей исследования;
- достижение статистической значимости эффекта лечения.

Значимость качества доказательств, полученных в клиническом исследовании для практической деятельности:

- наиболее приемлемым для применения в клинической практике является лекарственное средство, занимающее наивысшую ступень иерархии доказательности (уровень доказательности Ia) и имеющее наивысшую ценность рекомендации A;
- данные исследований с более низким уровнем доказательности могут быть использованы в качестве обоснования практического применения ле-

карственных средств и методик в тех случаях, когда отсутствуют результаты крупных рандомизированных исследований по данной проблеме.

Таким образом, клинические наблюдения проверяются контролируруемыми исследованиями, а исследования — клинической практикой. Принципиальное недоверие вызывают данные исследований, дизайн которых пренебрегает основными требованиями надлежащей клинической практики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рекомендациях EULAR (2003) по фармакотерапии пациентов с остеоартрозом коленных суставов указано, что применение фитопрепаратов с позиций доказательной медицины относится к уровню доказательности Ib и имеет ценность рекомендации B.

Необходимо отметить, что среди всех разновидностей экстрактов имбиря данный уровень доказательности и ценности рекомендаций касается только стандартизированного экстракта имбиря 77/15 производства «Ferrosan A/S», Дания (Зинаксин), поскольку в открытых источниках отсутствуют публикации или ссылки на данные о результатах РКИ других разновидностей экстрактов имбиря, проведенных в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (исключение составляет 1 РКИ экстракта имбиря у 29 пациентов с гонартритом Wigger M.D. et al., 2003).

Обзорные сведения о рандомизированных клинических исследованиях стандартизированного экстракта имбиря 77/15 производства «Ferrosan A/S», Дания (Зинаксин) представлены в табл. 2.

Таблица 2
Основные клинические исследования, проведенные в соответствии со стандартами доказательной медицины, препарата Зинаксин

Препарат	Диагноз	Страна	Стандарт, дизайн
Зинаксин	Остеоартрит	Дания 1995–1997	GCP, перекрестное РКИ, 56 пациентов
Зинаксин	Остеоартрит	Сингапур 1997	GCP, перекрестное РКИ, 62 пациента
Зинаксин	Остеоартрит	США 1997–1998	GCP, перекрестное РКИ, 86 пациентов
Зинаксин	Остеоартрит	США 1999	GCP, параллельное РКИ, 247 пациентов
Зинаксин	Исследование безопасности	Дания 1999	GCP, перекрестное РКИ, 72 пациента
Зинаксин	Остеоартрит	Дания 2000	GCP, пилотное РКИ, 40 пациентов
Зинаксин	Ревматоидный артрит	Дания 2000	GCP, открытое, пилотное, 40 пациентов

Пять исследований из представленных в таблице проведены в соответствии с дизайнами РКИ, которые позволяют идентифицировать результаты как корректные и отнести их к уровню доказательности Ib с ценностью рекомендации A.

Результаты мультицентрового исследования под руководством эксперта ВОЗ по проблеме остеоартрита профессора Роя Альтмана (Roy Altman). Дизайн: мультицентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в параллельных группах, в соответствии с OARSI-стандартами, протоколами ICH-GCP WHO в 10 клинических центрах США. Исследуемый препарат — стандартизированный экстракт имбиря 77/15

(Зинаксин) по сравнению с плацебо. Исследование закончил 261 пациент с остеоартритом коленных суставов, не принимающий каких-либо других лекарственных средств. Началу приема исследуемого препарата/плацебо предшествовала фаза вымывания предшествующего приема лекарственных средств. Плацебо не имело визуальных отличий от исследуемого препарата, однако не содержало действующих веществ (экстракта имбиря 77/15). Частота приема препарата/плацебо по 1 капсуле 2 раза в сутки на протяжении 6 нед. Клинически значимым улучшением считали уменьшение выраженности боли и скованности суставов минимум на 15 мм (15 пунктов) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Основные результаты: применение стандартизированного экстракта имбиря 77/15 (Зинаксин) обусловило достоверное уменьшение выраженности боли в суставах на 40% к окончанию наблюдения (документировано по данным ВАШ, $p < 0,005$; тест Фридмана: 24,65; $p < 0,00001$) (рис. 1) и скованности суставов (рис. 2) на 31% к окончанию наблюдения (документировано по данным динамики индекса Лекена, анкеты WOMAC, $p = 0,018$; тест Фридмана: 20,76, $p < 0,00005$) на фоне отсутствия положительной клинической динамики в группе плацебо (тест Фридмана — непараметрический двухфакторный дисперсионный анализ Фридмана — представляет собой расширение критерия Уилкоксона и применяется при наличии двух или более зависимых выборов).

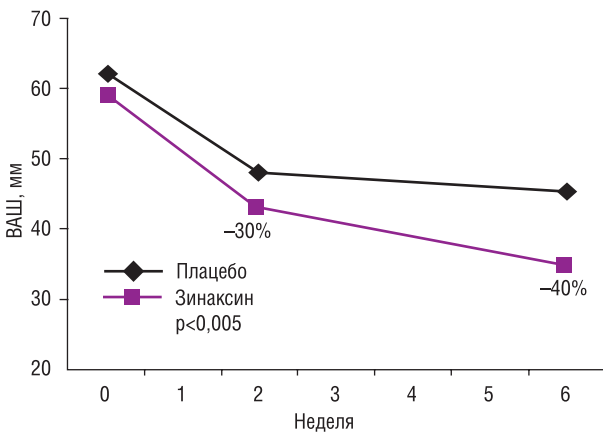


Рис. 1. Стандартизований екстракт імбиря 77/15 (Зинаксин) зменшує вираженість болю в суглобах по даним подвійного сліпого РКІ (Altman R.D., Marcussen K.C., 2001)

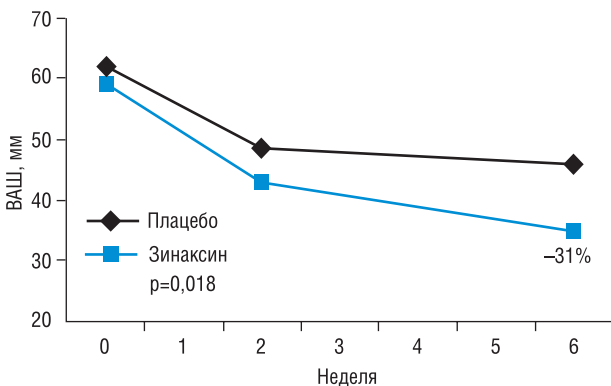


Рис. 2. Стандартизований екстракт імбиря 77/15 (Зинаксин) знижує скованість суглобів по даним подвійного сліпого РКІ (Altman R.D., Marcussen K.C., 2001)

Подобные результаты получены в РКІ в соответствии со стандартами ICH-GCP (Williams G.W. et al., 2001). Эффективность и безопасность стандартизированного экстракта имбиря 77/15 (Зинаксин) сравнивали с целекоксибом в дозировках 100 и 200 мг/сут. В идентичные сроки наблюдения целекоксиб быстрее купировал боль в коленных суставах, но действовал менее продолжительно, чем стандартизированный экстракт имбиря 77/15 (Зинаксин) (рис. 3). Отмечена хорошая переносимость препарата в группе пациентов, применявших Зинаксин.

Контролируемые исследования стандартизированного экстракта имбиря 77/15 (Зинаксин), соответствующие стандартам ICH-GCP, проводили и в Украине (Коваленко В.Н. и соавт., 2004; 2005). Эффективность и переносимость стандартизированного экстракта имбиря 77/15 (Зинаксин) сравнивали с диклофенаком натрия в дозировке 100 мг/сут (2 нед с последующим применением по показаниям). Отмечена клиническая эффективность Зинаксина в отношении основных проявлений остеоартроза: уменьшение выраженности боли, увеличение подвижности в суставах, уменьшение выраженности синовита по данным ультразвуковой диагностики УЗИ, положительная динамика лабораторных показателей (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов и др.) после 4 нед лечения, более выраженная к 3-му и 6-му месяцам лечения.

Улучшения различной степени выраженности достигли у 90% пациентов, переносимость препарата Зинаксин была хорошей и удовлетворительной у 86,6% пациентов. Важно, что при длительном применении Зинаксина не отмечено изменений в динамике течения сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность). По данным исследований сделаны выводы о патогенетической обоснованности, эффективности и безопасности применения стандартизированного экстракта имбиря 77/15 (Зинаксин) в комплексной терапии больных остеоартрозом.

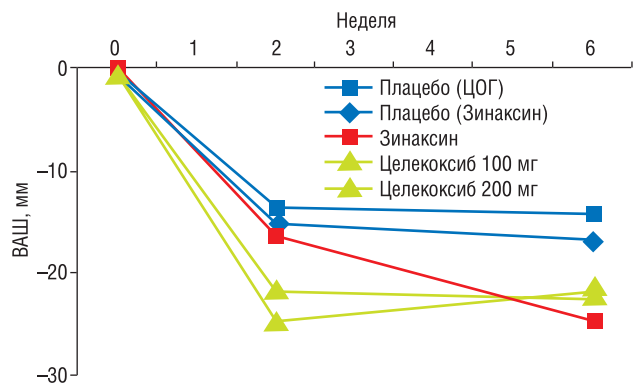


Рис. 3. Сравнительная динамика уменьшения выраженности боли при остеоартрозе коленных суставов по шкале ВАШ в параллельных группах по данным РКІ (Altman R.D., Williams G.W., 2001)

ВЫВОДЫ

1. В доступных источниках имеется незначительное количество информации относительно

исследований екстракта имбиря в соответствии со стандартами доказательной медицины. Эти данные относятся преимущественно к исследованиям стандартизированного экстракта имбиря 77/15 (Зинаксин), производства «Fergosan A/S» (Дания).

2. Применявшийся в монотерапии в РКИ у пациентов с остеоартрозом коленных суставов стандартизированный экстракт имбиря 77/15 (Зинаксин) достоверно уменьшал выраженность болевого синдрома, а также улучшал показатели функционального состояния суставов (по шкале ВАШ, WOMAC, индексу Лекена и др.).

3. Данные по изучению эффективности и безопасности стандартизированного экстракта имбиря 77/15 (Зинаксин) в исследованиях, проведенных по стандартам доказательной медицины, соответствуют критериям доказательности данных клинических исследований с уровнем доказательности Ib (минимум 1 РКИ) и имеют ценность рекомендаций В согласно рекомендациям EULAR (2003) (экстраполированы из данных I уровня) относительно стандартной фармакотерапии пациентов с остеоартрозом коленных суставов.

ЛИТЕРАТУРА

Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Тимошенко Е.Ю. (2004) Оценка эффективности и безопасности применения препарата зинаксин в лечении пациентов с остеоартрозом коленных суставов: данные открытого трехмесячного исследования. Укр. ревматол. журн., 4(18): 49–52.

Коваленко В.Н., Проценко Г.А., Борткевич О.П., Тимошенко Е.Ю. (2005) Лечение пациентов с остеоартрозом коленных суставов: данные шестимесячного открытого исследования. Укр. ревматол. журн., 3(21): 1–5.

Лялина В.В. (2007) Остеоартроз коленного сустава: современные тенденции медикаментозного лечения, роль селективных ингибиторов циклооксигеназы-2. *Cong. Med. Украина*, 1(1): 24–28.

Насонов Е.Л. (2002) Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины. РМЖ, 10(6): 294–302.

Рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR) 2003 р.: доказовий підхід до лікування пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів (2004) Звіт спеціальної комісії постійного комітету з міжнародних клінічних, у тому числі терапевтичних, досліджень (ESCSIT). Укр. ревматол. журн., 3(17): 26–43.

Рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR) 2004 р.: доказовий підхід до лікування пацієнтів з остеоартрозом тазостегнових суглобів (2005) Звіт спеціальної комісії постійного комітету з міжнародних клінічних, у тому числі терапевтичних, досліджень (ESCSIT). Укр. ревматол. журн., 2(20): 54–73.

Рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR) щодо лікування при ранньому артриті (2007) Звіт спеціальної комісії постійного комітету з міжнародних клінічних досліджень, включаючи терапевтичні (ESCSIT). Укр. ревматол. журн., 3(29): 15–31.

Яременко О.Б. (2007) Пути оптимизации применения специфических ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов с позиций доказательной медицины. Рацион. фармакотерапия, 1(02): 73–78.

Altman R.D., Marcussen K.C. (2001) Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 44 (11): 2531–2538.

Backon J. (1986) Ginger: inhibition of thromboxane synthase and stimulation of prostacycline: relevance for medicine and psychiatry. *Med. Hypotheses*, 20: 271–278.

Frondoza C.G., Sohrabi A., Polotsky A., Phan P.V., Hungerford D.S., Lindmark L. (2004) An *In Vitro* Screening Assay for Inhibitors of Proinflammatory Mediators in Herbal Extracts Using Human Synovocyte Cultures *In Vitro*. *Cell. Dev. Biol. Anim.*, 40: 95–101.

Sibbald B., Roland M. (1998) Why are randomised controlled trials important? *BMJ*, 316: 201.

Srivastava K.C., Mustafa T. (1992) Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Med. Hypotheses*, 39: 342–348.

Suekawa M., Ishige A., Yuasa K. et al. (1984) Pharmacological studies of ginger. I. Pharmacological actions of pungent constituents, (6)-gingerol and (6)-shogaol. *J. Pharmacobiodyn.*, 7: 836–848.

Shekeile P.G., Woolf S.H., Eccles M., Grimshaw J. (1999) Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ*, 318: 593–596.

Wigler I., Grotto I., Caspi D., Yaron M. (2003) The effects of Zintona EC (a ginger extract) on symptomatic gonarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage*, 11(11): 783–789.

Williams G.W., Hubbard R.C., Yu S.S., Zhao W., Geis G.S. (2001) Comparison of once-daily and twice-daily administration of celecoxib for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Clin. Ther.*, 23: 213–227.

ЗИНАКСИН З ПОЗИЦІЙ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

О.П. Борткевич, Ю.А. Поскрипко, О.Ю. Тимошенко

Резюме. В огляді наведені дані контрольованих клінічних досліджень щодо застосування стандартизованого екстракту імбиру 77/15 (Зинаксин), проведених відповідно до стандартів доказової медицини ICH-GCP. Наведені дані свідчать про доведену ефективність і безпеку застосування стандартизованого екстракту імбиру 77/15 (Зинаксин) у лікуванні пацієнтів з остеоартрозом.

Ключові слова: доказова медицина, Зинаксин, остеоартроз.

ZINAXIN IN EVIDENCE BASED MEDICINE

O.P. Bortkevych, Yu.A. Poskrypko, E.Yu. Timoshenko

Summary. In the review are submitted the data of clinical trials with standard ginger extract 77/15 (Zinaxin), carried out according to the evidence based medicine standards ICH-GCP. The submitted results showed the proved efficiency and safety using of the standard ginger extract 77/15 (Zinaxin) in osteoarthritis treatment.

Key words: evidence based medicine, Zinaxin, osteoarthritis.

Адрес для переписки:

Борткевич Олег Петрович
03680, Киев, ул. Народного ополчения, 5
Национальный научный центр
«Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско»