

Стаття підготовлена
за матеріалами, наданими
компанією «*BioLogica AG*»

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОПРЕПАРАТУ АССАЛІКС У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕВМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Ключові слова: ревматичні захворювання, екстракт кори верби, ефективність, безпека.

Резюме. У статті проведено аналіз даних літератури щодо особливостей застосування фітопрепарату на основі стандартизованого екстракту кори верби у терапії пацієнтів із ревматичними захворюваннями та з больовим синдромом внаслідок ураження опорно-рухового апарату. Беручи до уваги ефективність та безпеку препарату, встановлену результатами досліджень різного дизайну та сучасних даних літератури, визначено основні перспективні напрямки застосування фітопрепарату в ревматологічній практиці.

Ревматичні захворювання (РЗ) — одна з найбільш значимих не лише медичних, а й соціально-економічних проблем у системі охорони здоров'я. РЗ — серйозний і тяжкий тягар для хворого, його родини й загалом для суспільства, а їх виявлення, лікування та профілактика нерідко викликає значні труднощі.

Сучасний розвиток ревматології характеризується активним впровадженням нових технологій лікування та аналізом ефективності/безпеки лікарських втручань в організм хворого. Це значною мірою забезпечує якість життя та суттєве збільшення його тривалості, зниження смертності у зв'язку з РЗ в економічно розвинених країнах.

На сьогодні відзначається підвищення інтересу до лікарських препаратів рослинного походження з потенційними протизапальним та анальгезивним впливом (протизапальні фітопрепарати), що найімовірніше мають перспективи для лікування пацієнтів із РЗ, больовим синдромом різної етіології, (Ernst E., Chrubasik S., 2000). Проте їх місце у терапії хворих із патологією опорно-рухового апарату чітко не визначене.

На стику ультрасучасних дослідних і науковомісних виробничих технологій та емпіричних знань, набутих людством протягом сотень років, у Німеччині виник і розвивається самостійний фітотерапевтичний напрям, який отримав назву фітоніринг (phytoneering; від *phyton* — рослина та *engineering* — інженерія, розробка, технологія). Основні принципи фітонірингу були визначені таким чином:

- висока якість сировини, вирощуваного 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;
- патогенетична обґрунтованість фармакотерапевтичної дії препаратів, установлювана в ході досліджень *in vitro* і на експериментальних моделях;
- висока точність ідентифікації та детермінації активних інгредієнтів із використанням висо-

кочувливих інноваційних хіміко-аналітичних 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 окиснення й 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 відносно ефективності й безпеки лікарських засобів, проведення клінічних досліджень належного дизайну за участю значної кількості пацієнтів, що дозволяють одержати статистично достовірні порівняльні дані про фармакотерапевтичну цінність фітонірингових препаратів.

Концепція фітонірингу дозволяє усунути обмеження для призначення лікарських засобів рослинного походження й створити комбіновані фітопрепарати з комплексним механізмом дії, склад яких стандартизований, а ефективність сполучується з високим профілем безпеки, що дає лікарям можливість уникнути одночасного призначення декількох засобів, поліпшити ступінь проходження пацієнтом запропонованого режиму лікування і знизити собівартість терапії.

Однією з розробок компанії «Біонорика АГ» є фітопрепарат Ассалікс® — стандартизований екстракт кори верби для лікування запального процесу ревматичного генезу, а також суглобового болю. Застосовувати відвари з верби при гарячці та для зменшення вираженості болю рекомендували ще Гіппократ, Цельс, Пліній Старший, Діоскорид, Гален. У 1828 р. з кори верби хімічним спосо-

бом було виділено один з основних активних компонентів — **саліцин**, який є пролікварським засобом (тобто речовиною, яка 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 Хоффман (Felix Hoffman), який працював в німецькій компанії «Байер», синтезував ацетильовану форму саліцилової кислоти — ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Цей препарат був названий Аспірином та став найбільш поширеним препаратом за всю історію медицини.

Наразі протизапальний та анальгезивний ефект екстракту кори різних видів верби лише частково пояснюють вмістом саліцину — проліквів саліцилатів. Вважають, що інші компоненти екстракту також вносять вклад у загальну складову ефекту. Так, ідентифіковані компоненти екстракту (нарингенін, катехін, еріодиктиол), які мають здатність пригнічувати ліпоксигеназу, гіалуронідазу й утворення вільних радикалів (Chrubasik S. et al., 2001a). Сумарний ефект екстракту кори верби ґрунтується на додаткових ефектах флавоноїдів, які містяться в ньому, танінів, саліцилатів і, можливо, інших, ще не ідентифікованих складових (Fiebich B.L., Chrubasik S., 2004).

На основі даних фармакологічних, токсикологічних і клінічних досліджень R.W. Marz та F. Kemper (2002) визначили таке:

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

У свою чергу, 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 застосування кори верби в 1997 р. (ESCOP Monograph, 1997). У ній відзначається, що речовини, які містяться в екстракті кори верби, виявляють протизапальну, анальгезивну (знеболювальну) і жарознижувальну дію.

Монографія ESCOP рекомендує застосування екстрактів кори верби при гарячкових станах, для симптоматичного лікування при легких симптомах РЗ, для зменшення інтенсивності 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.

Однією з основних потенційних переваг Ассаліксу є зниження частоти побічних гастроінтестинальних явищ, характерних для нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Це пов'язане з тим,

що саліцин, який міститься у фітопрепараті, потрапляючи до організму у вигляді суміші неактивних глікозидів, не здійснює будь-якої подразнювальної дії на стінку шлунково-кишкового тракту (Dabrowska-Zamojcin E.I. et al., 2002).

Вивченню ефективності та безпеки застосування препарату Ассалікс при РЗ (як у дорослих, так і у дітей) присвячені численні дослідження різного дизайну, починаючи від звичайних відкритих порівняльних, закінчуючи рандомізованими плацебо-контрольованими клінічними дослідженнями.

Так, В. Schmid та співавтори (2000) у 2-тижнево-му подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні провели оцінку клінічної ефективності стандартизованого екстракту кори верби при лікуванні пацієнтів з остеоартрозом (ОА) кульшового та колінного суглобів. У дослідження було включено 78 пацієнтів; 39 з них було призначено екстракт кори верби (у дозі, що відповідає 240 мг саліцину на добу), іншим 39 пацієнтам — плацебо. Наприкінці спостереження інтенсивність болю у групі пацієнтів, які отримували екстракт кори верби, зменшилась порівняно з вихідною на 14%, тоді як у групі плацебо — посилилася на 2%. Автори дійшли висновку, що застосування екстракту кори верби для лікування пацієнтів з ОА доцільне і зумовлює достовірне поліпшення перебігу патологічного процесу.

Ефективність стандартизованого екстракту кори верби при лікуванні пацієнтів із загостреннями хронічного болю в нижній ділянці спини вивчали S. Chrubasik та співавтори (2000) в іншому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, в якому взяли участь 210 пацієнтів із загостренням хронічного болю в нижній ділянці спини. Основним критерієм ефективності було визначення частки пацієнтів, які позбавилися болю і не застосовують трамадол протягом як мінімум 5 днів впродовж останнього тижня дослідження.

Згідно з отриманими даними відповідь на лікування у групі пацієнтів, які одержували стандартизований екстракт верби у високій дозі, була явною уже після 1-го тижня лікування. Водночас у групі плацебо достовірно більшій кількості пацієнтів з метою знеболювання доводилось додатково застосовувати трамадол протягом кожного тижня дослідження ($p < 0,001$). Таким чином, досліджуваний фітопрепарат, що містить екстракт кори верби, був визначений як ефективний і безпечний засіб для лікування пацієнтів із загостренням хронічного болю в нижній ділянці спини. Крім того, внаслідок подальших досліджень також встановлено, що використання Ассаліксу у пацієнтів з болем у нижній ділянці спини дозволяє знизити собівартість лікування за рахунок зменшення використання високовартісних методів лікування, таких як акупунктура, блокада тощо (Chrubasik S. et al., 2001b).

Велике постмаркетингове дослідження препарату Ассалікс проводили у Німеччині (Werner G., Scheithe K., 2004). Під наглядом 922 лікарів перебував 4731 пацієнт із хронічним болем у спині чи ар-

тралгії та отримував Ассалікс протягом 6–8 тиж у монотерапії або в поєднанні з іншим протиревматичними препаратами/анальгетиками. Наприкінці терапії 17,9% пацієнтів повністю позбулися болю. У 83,1% хворих ефективність препарату було оцінено як дуже добру чи добру, а приблизно у половини — як значно кращу або кращу порівняно з попередньою терапією (диклофенак, ібупрофен, рофекоксиб). Побічні явища розвивалися лише у 1,3% пацієнтів, при цьому серйозних побічних явищ, випадків шлунково-кишкових кровотеч або розвитку пептичних виразок не зареєстровано.

Іншим свідченням на користь ефективності, безпеки застосування та хорошої переносимості препарату Ассалікс є результати дослідження, проведеного у Швейцарії, в якому взяли участь 807 пацієнтів (28% віком старше 70 років) з ОА та хронічним болем у різних відділах хребта (Zenner-Weber A.A. et al., 2004). На основі отриманих даних автори дійшли висновку, що терапія препаратом Ассалікс у цього контингенту хворих добре переноситься, а внаслідок її використання вдається досягти статистично достовірного зменшення вираженості артралгії та хронічного болю у спині чи навіть повного усунення больового синдрому. При цьому суттєвих відмінностей у ефективності та переносимості препарату між різними підгрупами хворих, виділених залежно від діагнозу або віку, не виявлено (Zenner-Weber A.A. et al., 2004).

Вітчизняні вчені також проводили дослідження ефективності та безпеки застосування фітопрепарату Ассалікс як препарату для терапії хронічного болю у спині. Так, у дослідженні В.В. Поворознюка, Т.А. Карасевської (2006) оцінювались зазначені характеристики протягом 40-денної терапії у хворих різного віку із больовим синдромом у нижній ділянці спини внаслідок остеохондрозу попереково-крижового відділу хребта. Незважаючи на недосконалість дизайну дослідження, зокрема відсутність контрольної групи, авторам вдалося дійти висновку, що терапія препаратом Ассалікс сприяє зниженню інтенсивності больового синдрому, покращенню функціонального стану хребта, підвищенню якості життя пацієнтів і препарат може бути рекомендованим для тривалого застосування у хворих різних вікових груп (Поворознюк В.В., Карасевская Т.А., 2006).

Вітчизняний досвід застосування фітопрепарату Ассалікс у пацієнтів з ОА та ревматоїдним артритом (РА) отримано в ході дослідження, проведеного Н.М. Шубою та співавторами (2007). Так, у багаточисельному дослідженні, проведеному у лікувальних закладах цілої низки областей України, взяли участь 167 хворих на ОА та 55 пацієнтів із РА. Ефективність і вираженість больового синдрому у хворих на ОА оцінювали на основі показників візуальної аналогової шкали (ВАШ) болю, а функціональний стан суглобів — за альгофункціональним індексом Лекена. У хворих на РА активність патологічного процесу визначали за тривалістю ранкової скутості у суглобах, даними ВАШ, лабораторними показ-

никами (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний протеїн (СРП)).

Так, серед хворих на ОА 97 пацієнтів отримували Ассалікс у монотерапії, а 73 — додатково приймали НПЗП та препарати, що виявляють симптом- та структурномодифікуючу дію (так звані хондропротектори). У результаті проведеного 6-тижневого спостереження зроблено висновок, що застосування препарату Ассалікс у хворих на ОА позитивно впливає на інтенсивність больового синдрому та функціональний стан суглобів, при цьому дослідники зазначають, що «позитивний ефект при ОА у більшості пацієнтів відзначали при монотерапії фітопрепаратом».

Авторами дослідження, незважаючи на вибрані суб'єктивні критерії оцінки активності захворювання та відсутність групи порівняння (контрольної групи), вдалося встановити, що «у процесі лікування у пацієнтів із РА відбувалося зниження ступеня активності ревматичного запалення». Водночас дослідники зазначили, що, зважаючи на відсутність контрольної групи та супутнє застосування хворими на РА НПЗП, глюкокортикоїдів та базисних антиревматичних препаратів, ефективність Ассаліксу у зазначеній групі може бути оцінена як відносно достовірною і потребує подальшого дослідження.

На користь доцільності подальшого дослідження ефективності стандартизованого екстракту верби у терапії ОА та РА свідчать і дані, наведені в «Journal of Rheumatology» (2004). Так, на основі даних 2 рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень хворих на ОА (n=127) та РА (n=26) С. Biegert та співавтори (2004) стверджують, що застосування стандартизованого екстракту верби не демонструє значущого позитивного впливу порівняно з групою плацебо як у хворих на ОА, так і РА.

Впродовж останнього часу в Україні накопичений великий досвід щодо застосування фітопрепарату Ассалікс у дитячій ревматології, зокрема при суглобовому синдромі різного генезу (реактивному артриті, ювенільному ревматоїдному артриті (ЮРА) та ревматизмі) (Омельченко Л.И., Дудка І.В., 2007), ЮРА (Прохоров Е.В., Акимочкіна Н.А., 2007; Волосовец А.П. и соавт., 2008), гіпермобільному синдромі (ГС) (Омельченко Л.И., Ошлянская Е.А., 2008).

Така кількість результатів визначила доцільність проведення систематизованого огляду літератури щодо ефективності екстракту верби при больовому синдромі внаслідок ураження опорно-рухового апарату. Це зроблено в 2009 р. J.E. Vlachojannis та співавторами, які проаналізували доказову базу щодо ефективності терапії стандартизованим екстрактом верби при больовому синдромі внаслідок ураження опорно-рухового апарату.

Відповідно до загальноприйнятої методики авторами для аналізу були вибрані дані 7 клінічних досліджень. В усіх дослідженнях оцінювали ефективність дози препарату, еквівалентної не більше ніж 240 мг саліцину, протягом максимального 6-тижневого періоду.

У результаті проведеного аналізу встановлено, що задля визначення доцільності *використання стандартизованого екстракту вербу у хворих на ОА та РА є потреба у проведенні подальших досліджень*

щодо застосування дози препарату, еквівалентної >240 мг саліцину (Vlachonnis J.E. et al., 2009).

Результати проведення відкритих порівняльних досліджень зазначають, що застосування препарату Ассаликс зумовлює достовірний знеболювальний та протизапальний вплив, добре переноситься, що дозволяє його використовувати як у комбінованій, так і в монотерапії РЗ.

ЛІТЕРАТУРА

Волосовец А.П., Кривопустов С.П., Марценюк Ю.О. и др. (2008) Фитотерапія на основі концепції фитониринга в ліченні ювенільного ревматоїдного артрита. *Современ. педиатрия*, 3(20): 166–168.

Омельченко Л.И., Дудка И.В. (2007) Фитопрепарат Ассаликс в комплексной терапии суставного синдрома у детей. *Современ. педиатрия*, 3(16):148–152.

Омельченко Л.И., Ошлянская Е.А. (2008) Новые возможности анальгезии у детей с гипермобильным синдромом. *Здоровье Украины*, № 18, с. 58–59.

Поворознюк В.В., Карасевская Т.А. (2006) Изучение эффективности и безопасности препарата Ассаликс в лечении хронической боли в спине у больных с остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Здоровье Украины*, ноябрь.

Прохоров Е.В., Акимочкина Н.А. (2007) Эффективность применения фитопрепарата Ассаликс в комплексной терапии ювенільного ревматоїдного артрита. *Укр. ревм. журн.*, 4(30): 39–42.

Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Руснак Г.В., Шевчук Л.А., Дубкова А.Г. (2007) Аналіз ефективності застосування протизапального препарату Ассаликс у клінічній практиці. *Укр. ревм. журн.*, 1(27): 26–32.

Biegert C., Wagner I., Lüdtker R., Kötter I., Lohmüller C., Günaydin I., Taxis K., Heide L. (2004) Efficacy and safety of willow bark extract in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: results of 2 randomized double-blind controlled trials. *J. Rheumatol.*, 31(11): 2121–2130.

Chrubasik S., Eisenberg E., Balan E., Weinberger T., Luzzati R., Conradt 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., Conradt C., Kerschbaumer 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., Conradt 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>).

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.

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

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

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.

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 Tübingen.

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

Vlachojannis J.E., Cameron M., Chrubasik S. (2009) A systematic review on the effectiveness of willow bark for musculoskeletal pain. *Phytother. Res.*, 23(7): 897–900.

Werner G., Scheithe K.S. (2006) Экстракт коры ивы (Ассаликс) в лечении пациентов с хронической болью в спине и суставах. Результаты крупномасштабного постмаркетингового исследования. *Укр. ревм. журн.*, 1(23): 62–64.

Zenner-Weber M.A. (2004) Successful treatment of chronic rheumatic diseases (ICD M-codes) with willow bark extract (Assalix O), a seeding trial. *Gemeinsamer Kongress der Schweizerischen Gesellschaften für Rheumatologie und für Physikalische Medizin und Rehabilitation 2004*, 16–17 September, Locarno, 1 p.

ПЕРСПЕКТИВИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОПРЕПАРАТА АССАЛИКС У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Резюме. В статье проведен анализ данных литературы в отношении особенностей применения фитопрепарата на основе стандартизированного экстракта коры ивы в терапии пациентов с ревматическими заболеваниями и болевым синдромом в результате поражения опорно-двигательного аппарата. Принимая во внимание эффективность и безопасность препарата, установленную результатами исследований различного дизайна и современных данных дитературы, определены основные перспективные направления применения фитопрепарата в ревматологической практике.

Ключевые слова: ревматические заболевания, экстракт коры ивы, эффективность, безопасность.

THE PERSPECTIVES OF PHYTOPREPARATION ASSALIX ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Summary. The analysis of literature data in the point if willow bark extract phytopreparation administration in patients with rheumatic diseases and pain syndrome due to muscle-skeletal system affection is presented in the article. Taking into account preparation efficacy and safety, revealed in clinical trials of different design and last literature data, the main promising approaches of investigated preparation application in rheumatologic practice are established.

Key words: rheumatic diseases, willow bark extract, efficacy, safety. □

Адреса для листування:



BIONORICA
The phytoneering company

ТОВ «БІОНОРІКА»
Київ, вул. Мініна, 9,
офісний поверх, окремий вхід.
Тел.: (044) 296-22-03 (04/05);
факс:(044) 451-83-09.
E-mail: office@bionorika.com.ua