



САВУСТЬЯНЕНКО А.В.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА МАРТИНИИ ДУШИСТОЙ (СУСТАМАР) ПРИ ОСТЕОАРТРИТАХ, ПОЯСНИЧНОЙ БОЛИ И ФИБРОМИАЛГИИ: ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ

Резюме. В обзоре представлены результаты исследований клинической эффективности *Harpagophytum procumbens* (гарпагофитум, мартиния душистая, африканский полевой лютик) при мышечно-скелетной боли. **Фармакологические эффекты** мартинии душистой связаны с тем, что она подавляет образование и высвобождение из макрофагов провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α , ингибирует экспрессию циклооксигеназы 2-го типа (COX-2) и индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в фибробластах и тормозит развитие перекисного окисления липидов, что приводит к подавлению воспалительной реакции и вторично — к развитию обезболивающего эффекта и хондропротекции. **Клиническое применение.** Экстракт мартинии душистой (препарат Сустамар) при остеоартрите снижал выраженность боли в среднем на 25–50 % и увеличивал подвижность суставов примерно на 35–50 %; при поясничной боли уменьшал ее выраженность на 40–50 %, боль полностью исчезала у 2,5–20 % пациентов; был эффективен при генерализованной и локализованной формах фибромиалгии. Прием экстракта мартинии душистой при любых видах мышечно-скелетной боли приводил к тому, что примерно 60 % пациентов уменьшали дозу или полностью прекращали прием нестероидных и стероидных противовоспалительных средств. Возможно, эффективность экстракта мартинии душистой соответствует эффективности стандартной дозы рофекоксиба 12,5 мг, однако эти данные требуют уточнения. **Безопасность.** При приеме экстракта мартинии душистой легкие побочные эффекты (в основном диспептического характера) возникали примерно у 3 % пациентов, что не превышало соответствующую частоту при приеме плацебо. Длительное применение экстракта мартинии душистой (вплоть до 1 года) безопасно и не связано с развитием токсических эффектов. Приверженность к проводимому лечению среди пациентов составляет 96,4 %. Переносимость экстракта мартинии душистой, по-видимому, превышает таковую у селективных ингибиторов COX-2. **Выводы.** Экстракт мартинии душистой представляет собой эффективное и безопасное средство для лечения мышечно-скелетной боли. Для дальнейшего изучения данного препарата необходимо проводить более крупные исследования более высокого качества.

Ключевые слова: экстракт мартинии душистой (Сустамар), мышечно-скелетная боль, остеоартрит, поясничная боль, фибромиалгия, воспаление.

Введение

Современный мир продолжает поиск лекарственных средств, которые могли бы эффективно бороться с воспалением и болью в суставах и позвоночнике, предотвращать дегенерацию суставного хряща и восстанавливать функцию поврежденных суставов, уменьшать выраженность фибромиалгии. В связи с этим в течение последних десятилетий в ряде исследований были изучены фармакологические свойства и клиническая эффективность расте-

ния *Harpagophytum procumbens* (гарпагофитум, мартиния душистая, африканский полевой лютик), нативное применение корня которого или экстрактов из него эффективно при данной патологии. В настоящем обзоре специалистам представлены накопленные к сегодняшнему дню данные о лечебном

© Савустьяненко А.В., 2014

© «Боль. Суставы. Позвоночник», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

потенциале мартинии душистой в борьбе с суставными болезнями.

Мартиния душистая произрастает в южной части Африканского континента и может быть обнаружена в песках пустыни Калахари на территории таких государств, как Намибия, Ботсвана, Южно-Африканская Республика, Замбия и Зимбабве. С медицинской целью применяют вторичные клубневидные корни (запасующие питательные вещества). Исторически местное население использовало мартинию душистую как обезболивающее, средство от лихорадки и аллергии, а также для стимуляции аппетита и пищеварения [1]. После того как растение стало экспортироваться в другие страны (европейские, Канада), его продолжили использовать как обезболивающее при артритах, тендинитах и других видах болей (головная боль, боль в спине, менструальная боль), при лихорадке и аллергии, для стимуляции аппетита и пищеварения, а также при заболеваниях печени, желчного пузыря и мочевыводящих путей, для заживления кожных ран [2].

В клинических исследованиях, выполненных к сегодняшнему дню, подтверждено применение мартинии душистой (препарат Сустамар) для лечения суставной боли, боли в спине и фибромиалгии [2, 24, 25].

Фармакологические особенности экстракта мартинии душистой

Механизм действия

Механизм действия экстракта мартинии душистой продолжает уточняться. Тем не менее исследования, выполненные к сегодняшнему дню [3–11] (табл. 1), позволяют проследить некоторые из ключевых звеньев этих процессов (рис. 1).

Одним из объектов исследования стали макрофаги и их клетки-предшественники моноциты. Чтобы воссоздать условия воспаления, оба типа клеток подвергали воздействию липополисахаридов. В результате было выяснено, что экстракты мартинии душистой

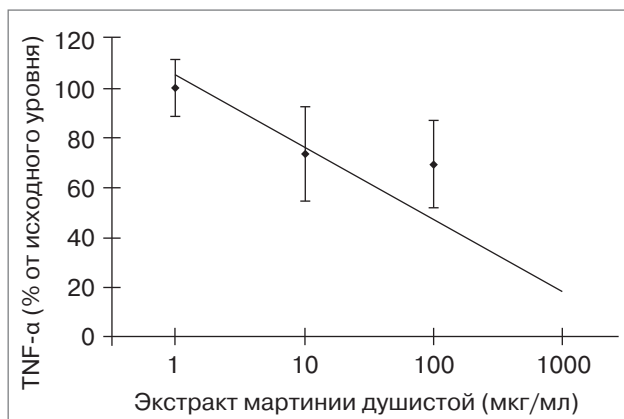


Рисунок 2. Влияние экстракта мартинии душистой SteiHar 69 на образование TNF-α в культуре первичных моноцитов человека, стимулированных липополисахаридом [3]

дозозависимо подавляли образование и высвобождение из моноцитов и макрофагов провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α (рис. 2). Как известно, цитокины являются основными триггерами (пусковыми факторами) воспаления. Уменьшая содержание этих молекул, экстракт мартинии душистой подавляет воспалительную реакцию.

В большом количестве клеточных культур, из которых наибольшее значение при воспалении суставов имеют фибробласты, была продемонстрирована способность мартинии душистой подавлять экспрессию циклооксигеназы 2-го типа (COX-2) и индуцибельной NO-синтазы (iNOS) посредством подавления активации ядерного фактора каппа В (NF-каппаВ). Из-за снижения содержания COX-2 образуется меньше простагландинов, опосредующих экссудативную фазу воспаления. А следствием снижения содержания iNOS является меньшее образование оксида азота (NO), что ведет к уменьшению выраженности перекисного окисления липидов.

В дополнение к этому в исследовании *in vivo* у крыс, которым экстракт мартинии душистой вводили

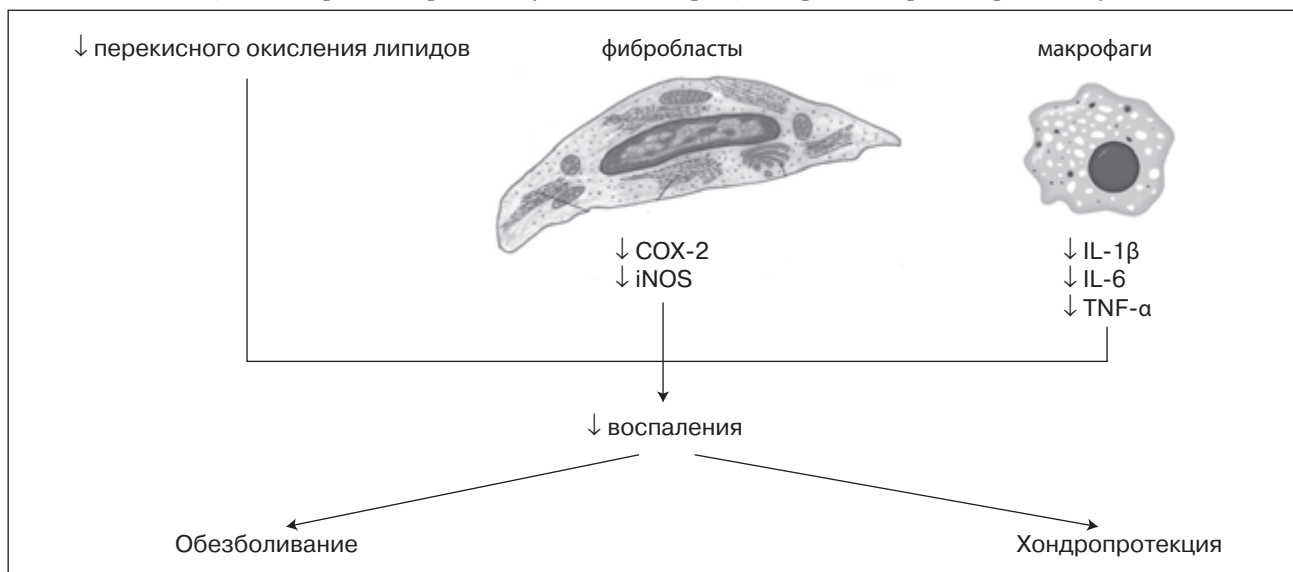


Рисунок 1. Механизм действия мартинии душистой по данным исследований, выполненных к сегодняшнему дню [3–11]

внутриперитонеально, была зафиксирована его прямая антиоксидантная активность. Было обнаружено дозозависимое увеличение содержания супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы — ферментов с подтвержденной способностью нейтрализовать активные формы кислорода и таким образом снижать интенсивность перекисного окисления липидов [10].

Все вышеперечисленные эффекты мартинии душистой ведут к подавлению воспалительной реакции, сопровождающей патологию опорно-двигательного аппарата. Вторично это приводит к поддержанию целостности хряща (хондропротекция) и развитию обезболивающего эффекта (рис. 1).

Примером хондропротективного действия мартинии душистой может служить подавление образования матричных металлопротеиназ (ММПs), которые, как известно, способны разрушать белковые компоненты суставного хряща и вызывать его дегенерацию [9]. Предполагается, что хондропротективное действие мартинии душистой является более сложным, и другие его компоненты продолжают интенсивно изучаться.

Обезболивающее действие мартинии душистой было особенно хорошо продемонстрировано на приме-

ре ноцицептивной боли, возникающей при выполнении подошвенного разреза на лапе крысы [11]. После выполнения оперативного вмешательства записывали ультразвук на частоте 22–27 кГц, издаваемый нелечеными животными и животными, которые получали перорально экстракт мартинии душистой (300 мг/кг). В итоге было обнаружено, что экстракт мартинии душистой снижает показатели ультрасонограммы на 73,5 % ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными животными, что свидетельствует об обезболивающем действии экстракта (рис. 3).

Активные компоненты

Первоначально было сделано предположение, что основным действующим компонентом экстракта мартинии душистой является иридоидный гликозид под названием «гарпагозид». Однако исследования, выполненные позднее, поставили под сомнение этот факт.

Например, отсутствие противовоспалительного эффекта гарпагозида было продемонстрировано в одной из наиболее популярных моделей воспаления у крыс, индуцируемого каррагинаном. Данное вещество инъецируют в лапу крысы, которая через время отекает вследствие развития местного воспаления. Объем отекающей лапы служит мерой интенсивности вос-

Таблица 1. Исследования *in vitro*, уточняющие механизм действия экстракта мартинии душистой и одного из входящих в его состав гликозидов — гарпагозида (информация, касающаяся других гликозидов, в таблицу не включалась)

Источник	Тестируемый экстракт и/или его компоненты	Клеточная линия	Результаты
Влияние на цитокины			
Fiebich B.L. и соавт., 2001 [3]	Экстракт SteiNap 69; гарпагозид	Первичные человеческие моноциты, стимулированные LPS	Экстракт, но не гарпагозид дозозависимо подавлял образование TNF- α
Inaba K. и соавт., 2010 [4]	50% этаноловый экстракт (HP-ext); гарпагозид	Мышиные макрофаги (RAW 264.7), стимулированные LPS	HP-ext и гарпагозид подавляли образование провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α
Влияние на циклооксигеназу (COX) и индуцибельную NO-синтазу (iNOS)			
Jang M.H. и соавт., 2003 [5]	Водный экстракт	Мышиные фибробласты (L929), стимулированные LPS	Экстракт подавлял экспрессию COX-2 и iNOS
Kaszkin M. и соавт., 2004 [6]	Экстракты, содержащие 2, 8,9 и 27 % гарпагозида; экстракт без гарпагозида; гарпагозид	Мезангиальные клетки крыс, стимулированные IL-1 β	8,9% и 27% экстракты дозозависимо подавляли экспрессию iNOS посредством подавления активации NF- κ B. Подобным действием не обладали 2% экстракты. Экстракт без гарпагозида подавлял экспрессию iNOS. Гарпагозид подавлял экспрессию iNOS лишь в концентрациях, превышающих его эффективную концентрацию в суммарных экстрактах. 8,9% экстракт, но не гарпагозид проявлял выраженный антиоксидантный эффект
Huang T.H. и соавт., 2006 [7]	Гарпагозид	Клетки человеческой гепатокарциномы (HepG2) и мышиные макрофаги (RAW 264.7), стимулированные LPS	Гарпагозид подавлял экспрессию COX-2 и iNOS в HepG2-клетках посредством подавления активации NF- κ B. Гарпагозид дозозависимо подавлял промоторную активность NF- κ B в RAW 264.7 клетках
Anauate M.C. и соавт., 2010 [8]	Гарпагозид	Цельная кровь (стимулированная LPS при определении активности COX-2)	Фракции, содержащие наивысшие концентрации гарпагозида, подавляли в одинаковой степени активность COX-1 и COX-2 и ингибировали образование NO
Влияние на металлопротеиназы			
Schulze-Tanzil G. и соавт., 2004 [9]	JM- и JF-экстракты, содержащие соответственно 210 и 480 мг сухого экстракта	Человеческие хондроциты, не стимулированные и стимулированные IL-1 β	Оба экстракта как в нестимулированных, так и в стимулированных хондроцитах снижали образование матричных металлопротеиназ (ММПs). Эффект был более выражен у JF-экстракта

Примечание: LPS — липополисахариды.

паления. Применение в этих условиях цельного экстракта мартинии душистой приводило к достоверному уменьшению отека лапы, в то время как гарпагозид подобным эффектом не обладал [12]. Кроме того, в вышеупомянутом исследовании [9] цельный экстракт мартинии душистой SteiHar 69 уменьшал образование TNF- α в культуре первичных моноцитов человека, стимулированных липополисахаридом, в то время как выделенный из него гарпагозид подобным действием не обладал.

Из исследований *in vitro* [1–9], приведенных в табл. 2, видно, что цельный экстракт мартинии душистой всегда проявлял свою противовоспалительную активность. Что касается гарпагозида, то в ряде работ эффект не был отмечен, в некоторых работах он присутствовал, а в некоторых эффект был отмечен лишь для высоких доз данного вещества. Таким образом, наличие противовоспалительного эффекта у гарпагозида находится под вопросом.

Из вышеизложенного следует, что клинически целесообразно применять лишь цельный экстракт мартинии душистой, поскольку только в этом случае можно ожидать развития полноценного лечебного эффекта. С целью же стандартизации и возможности сравнения экстрактов целесообразно указывать содержание в

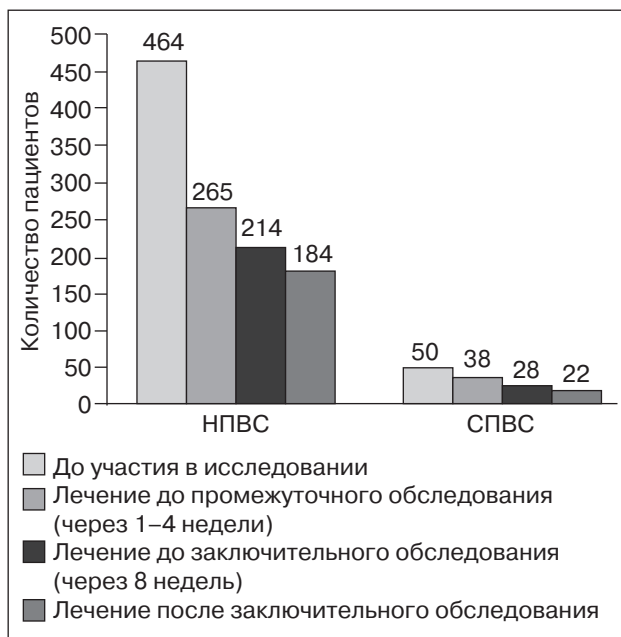


Рисунок 4. Уменьшение приема нестероидных (НПВС) и стероидных (СПВС) противовоспалительных средств у пациентов с мышечно-скелетной болью, получавших лечение экстрактом мартинии душистой SteiHar 69 [25]

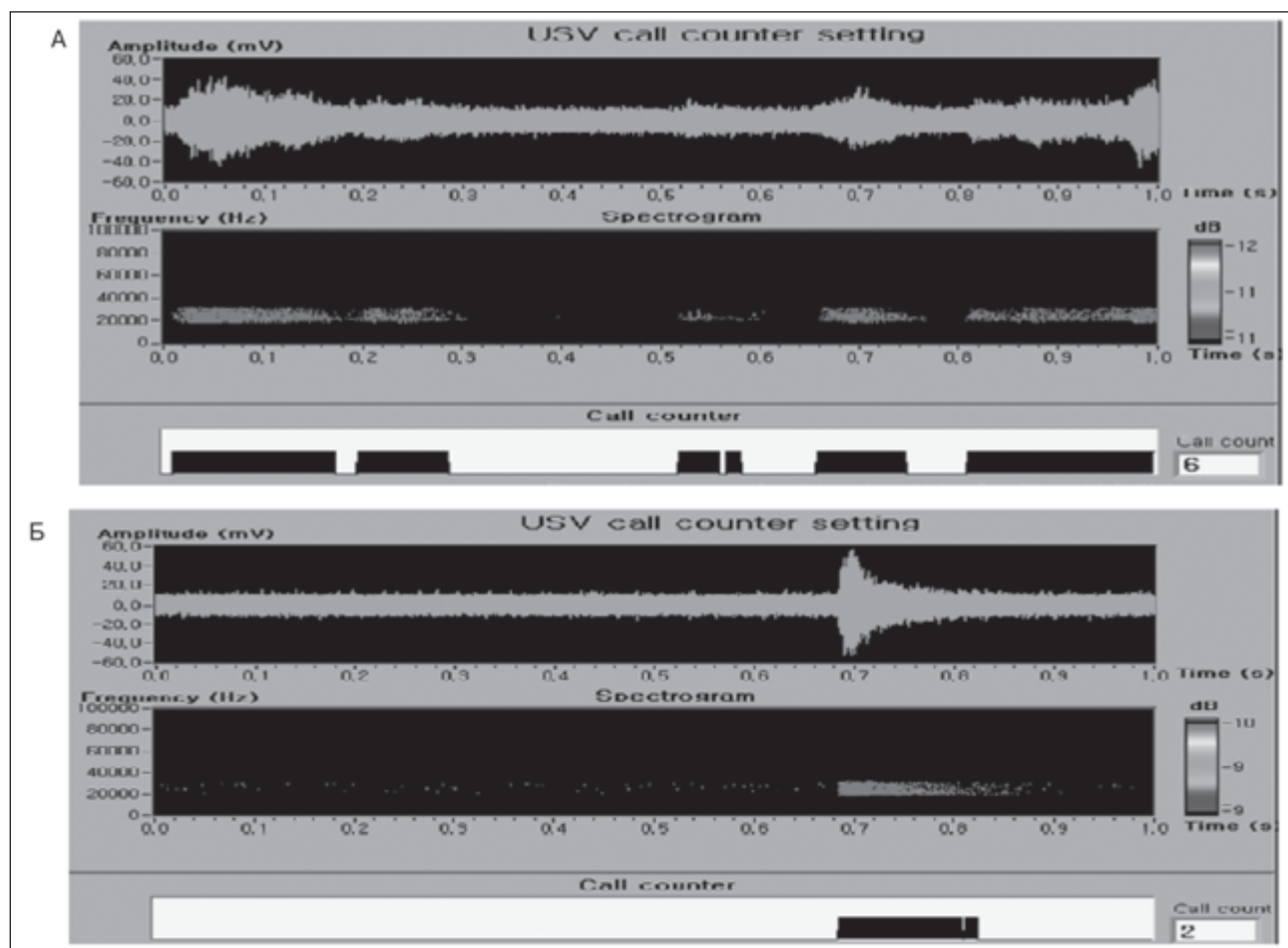


Рисунок 3. Уменьшение выраженности боли по данным ультразвуковой вокализации (USV) у крыс с подошвенным разрезом, получавших перорально экстракт мартинии душистой 300 мг/кг (Б), по сравнению с контрольными животными (А) [11]

них гарпагозида (см., например, табл. 2), несмотря на то, что он, по-видимому, не является активным компонентом.

В ряде других работ показано, что противовоспалительные эффекты экстракта мартинии душистой могут

быть связаны с другими гликозидами, содержащимися в препарате, например с β -ситостеролом [13]. Установлено также, что за антиоксидантные свойства экстракта ответственны содержащиеся в нем флавоноиды и фенолы [14, 15].

Таблица 2. Клинические исследования экстрактов мартинии душистой

Источник	Тип и длительность исследования	Дизайн исследования	Результаты
1	2	3	4
При остеоартритах			
Belaiche P. и соавт., 1982 [16]	Открытое; 6 месяцев	630 пациентов с остеоартритом; экстракт мартинии душистой 1000–3000 мг/день	Ослабление боли на 42–85 %. Среди побочных эффектов наблюдалась только диспепсия, даже при высоких дозах экстракта
Lecomte A. и соавт., 1992 [17]	Двойное слепое рандомизированное; 2 месяца	89 пациентов с остеоартритом; экстракт мартинии душистой 2000 мг/день (что соответствовало 60 мг/день гарпагозида)	Экстракт мартинии душистой достоверно снижал выраженность суставной боли и увеличивал подвижность суставов
Chantre P. и соавт., 2000 [18]	Двойное слепое рандомизированное, многоцентровое; 4 месяца	122 пациента с остеоартритом коленного и тазобедренного суставов; порошкообразный экстракт мартинии душистой 6 капсул по 435 мг ежедневно (что соответствовало 57 мг/день гарпагозида); диациреин 100 мг/день	Экстракт мартинии душистой и диациреин одинаково эффективно снижали выраженность суставной боли. Пациенты, принимавшие экстракт мартинии душистой, принимали достоверно меньше НПВС и других обезболивающих средств. В группе с экстрактом мартинии душистой наблюдалось достоверно меньшее количество побочных эффектов по сравнению с диациреином (например, диарея 8,1 и 26,7 % соответственно)
Wegener T. и соавт., 2003 [19]	Открытое, многоцентровое; 3 месяца	75 пациентов с остеоартритом коленного и тазобедренного суставов; водный экстракт мартинии душистой 2400 мг/день (что соответствовало 50 мг/день гарпагозида)	По данным разных шкал, экстракт мартинии душистой снижал выраженность боли в тазобедренном и коленном суставах примерно на 25 %. По данным врачебного осмотра, подвижность суставов увеличивалась на 35 %. Побочные эффекты (диспепсия) были отмечены лишь у двух пациентов
При поясничной боли			
Chrubasik S. и соавт., 1996 [20]	Двойное слепое рандомизированное; 1 месяц	118 пациентов с поясничной болью; экстракт мартинии душистой 6000 мг/день (что соответствовало 50 мг/день гарпагозида)	Экстракт мартинии душистой полностью устранял боль у 9/51 пациента, плацебо — у 1/54 пациентов. Обе группы не различались по количеству используемого трамадола. Побочных эффектов обнаружено не было
Chrubasik S. и соавт., 1999 [21]	Двойное слепое рандомизированное; 1 месяц	197 пациентов с поясничной болью; экстракт мартинии душистой WS 1531 в дозе 600 и 1200 мг/день (что соответствовало 50 и 100 мг/день гарпагозида)	Плацебо, экстракт мартинии душистой 600 и 1200 мг/день вызвали полное исчезновение боли у 3, 6 и 10 пациентов соответственно ($p = 0,027$). Среди побочных эффектов изредка наблюдались легкие диспептические расстройства
Chrubasik S. и соавт., 2003 [22] Chrubasik S. и соавт., 2005 [23]	Двойное слепое (с двумя плацебо), рандомизированное; лечение 1,5 месяца	88 пациентов с поясничной болью; экстракт мартинии душистой 2400 мг/день (что соответствовало 60 мг/день гарпагозида); рофекоксиб 12,5 мг/день	В группах с экстрактом мартинии душистой и рофекоксибом были получены сравнимые результаты по всем изученным показателям. Однако, чтобы подтвердить эквивалентность препаратов, нужны более крупные исследования. 10/44 и 5/44 пациентов (соответственно) сообщили о полном отсутствии боли без приема дополнительных обезболивающих средств не менее чем в течение 5 дней 6-недельного курса лечения; у 18/44 и 12/44 пациентов (соответственно) наблюдалось более чем 50% снижение средней выраженности боли с 1-й по 6-ю неделю лечения. Трамадол использовали 21 и 13 пациентов соответственно. 39 побочных эффектов наблюдались у 14 пациентов каждой из групп, из них 28 побочных эффектов (13 и 15 соответственно) могло быть связано с приемом тестируемых препаратов. После окончания основного исследования пациенты обеих групп продолжили принимать экстракт мартинии душистой в той же дозировке в течение 54 недель. За этот период несколько улучшились показатели по шкалам Arhus и HAQ, оценивающим боль ($p = 0,016$). Легкие побочные эффекты наблюдались лишь у трех пациентов
Фибромиалгия			
Göbel H. и соавт., 2001 [24]	Двойное слепое рандомизированное; 1 месяц	63 пациента с легким/умеренным мышечным напряжением/болью в области спины, плеч и шеи; экстракт мартинии душистой LI 174 в дозе 2 x 480 мг/день	Экстракт мартинии душистой проявлял высокодостоверную клиническую эффективность в отношении легкого/умеренного мышечного напряжения/боли. Препарат хорошо переносился

1	2	3	4
Смешанные исследования (боль разной локализации)			
Ribbat J.M. и соавт., 2001 [25]	Постмаркетинговое мониторинговое исследование; 2 месяца	Пациенты с остеоартритом (n = 444), спондилоартритом (n = 366) и фибромиалгией (n = 131), один пациент мог учитываться несколько раз; сухой экстракт мартинии душистой SteiHar 69 в виде таблеток по 480 мг (начальная доза — 1 табл. 2 раза в день, в дальнейшем по 1 табл. 1 раз в день)	Экстракт мартинии душистой улучшал все изученные параметры (интенсивность боли, ограничение функции, выраженность симптомов местного воспаления и др.) не менее чем на 50 %. Полное прекращение сопутствующего приема НПВС наблюдалось в 60,3 % случаев, а СПВС — в 56 % случаев. Общий уровень приверженности к лечению (определенный как 80% прием назначенного препарата) составил 96,4 %. Врачи оценили эффективность препарата как очень хорошую и хорошую у 82,9 % пациентов. Сами пациенты в 62,4 % случаев оценили терапию экстрактом мартинии душистой как лучшую по сравнению с предыдущим лечением, а в 30,8 % случаев — как одинаково эффективную. Врачи оценили переносимость препарата как очень хорошую и хорошую у 98,1 % пациентов. Сами пациенты в 80 % случаев оценили переносимость экстракта мартинии душистой как лучшую по сравнению с предыдущим лечением, а в 19,5 % случаев — как одинаковую. Таким образом, был сделан вывод о высокой эффективности (рекомендация использовать в качестве основного лечения) и переносимости (выше, чем у селективных ингибиторов COX-2) экстракта мартинии душистой
Chrubasik S. и соавт., 2002 [26]	Открытое; 2 месяца	Пациенты с остеоартритом коленного (n = 85) и тазобедренного суставов (n = 61), поясничной болью (n = 104); водный экстракт мартинии душистой 2400 мг/день (что соответствовало 50 мг/день гарпагозида)	При обобщении результатов по всем шкалам, применявшимся для оценки выраженности боли, было обнаружено, что экстракт мартинии душистой снижает выраженность боли в тазобедренном суставе на 54 %, в коленном суставе — на 38 % по сравнению с исходным уровнем. Сравнимые результаты были получены для поясничной боли. Слабовыраженные побочные эффекты наблюдались у 10 % пациентов
Warnock M. и соавт., 2007 [27]	Открытое; 2 месяца	259 пациентов с остеоартритами и другой ревматической болью; сухой экстракт мартинии душистой	Назначение экстракта мартинии душистой достоверно ($p < 0,0001$) уменьшало выраженность боли и улучшало выполняемую функцию. В связи с улучшением качества жизни 60 % пациентов уменьшало или прекращало прием обезболивающих средств

Клинические ожидания от применения экстракта мартинии душистой

Эффективность при мышечно-скелетной боли

Суставная боль

В основной массе цитируемых исследований [16–19, 24–27] экстракт мартинии душистой назначали для лечения остеоартрита коленного или тазобедренного сустава. При этом было отмечено, что препарат снижал выраженность боли в среднем на 25–50 % (в одном исследовании максимальное снижение интенсивности боли достигало 85 %) и увеличивал подвижность суставов примерно на 35–50 %.

Применение экстракта мартинии душистой сопровождалось уменьшением сочетанного приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и других обезболивающих препаратов. Показательными в этом плане оказались результаты постмаркетингового мониторингового исследования, выполненного J.M. Ribbat и соавт [25]. В наблюдение были включены пациенты с остеоартритами, спондилоартритами и фибромиалгиями различной локализации, длительность исследования составила 2 месяца. В результате было выяснено, что назначение сухого экстракта мартинии душистой SteiHar 69 в виде таблеток по 480 мг (начальная доза — 1 табл. 2 раза в день, в дальнейшем по 1 табл. 1 раз в день) приводило к полному прекращению сопутствующего приема НПВС в 60,3 % случаев, а стероидных противовоспалительных средств (СПВС) — в 56 % случаев (рис. 4). Ана-

логичные данные приводятся еще в одном исследовании M. Warnock и соавт. [27]: на фоне приема экстракта мартинии душистой 60 % пациентов уменьшило или полностью прекратило прием обезболивающих средств.

Поясничная боль

По данным обнаруженных нами исследований [20–23, 25–27], экстракт мартинии душистой уменьшал выраженность поясничной боли на 40–50 %. Боль полностью исчезала у 2,5–20 % пациентов.

Назначение экстракта мартинии душистой при поясничной боли, как и в случае остеоартрита, сопряжено со снижением приема НПВС (см. выше; [25, 27]).

В одном исследовании [22] была зафиксирована одинаковая эффективность экстракта мартинии душистой и рофекоксиба в дозе 12,5 мг (стандартная терапевтическая доза рофекоксиба, селективного ингибитора COX-2). Авторы отметили, что для подтверждения эквивалентности препаратов необходимо проводить более крупные исследования.

В исследовании [23], являвшемся продолжением исследования [22], было продемонстрировано, что прием экстракта мартинии душистой в течение 1 года удерживал и даже несколько увеличивал достигнутый в течение первых 1,5 месяца лечебный эффект. При этом была отмечена хорошая переносимость препарата.

Фибромиалгия

В двух исследованиях [24, 25] сообщается об эффективности экстракта мартинии душистой при легком/

Таблица 3. Некоторые потенциальные взаимодействия экстракта мартинии душистой и других лекарственных средств [1, 2, 10, 32, 33]

Экстракт мартинии душистой*	Потенциальные взаимодействия
Понижает уровень глюкозы в крови	Должен с осторожностью назначаться пациентам с сахарным диабетом, поскольку может потенцировать действие других гипогликемических средств
Понижает артериальное давление, частоту сердечных сокращений, увеличивает силу сердечных сокращений	Может потенцировать эффекты антигипертензивных, антиаритмических средств и сердечных гликозидов, препятствовать эффектам антигипотензивных средств
Способствует разжижению крови	Может потенцировать эффекты других средств, увеличивающих риск развития кровотечений (НПВС и антикоагулянты)

Примечание: * — все эффекты выражены слабо и сами по себе не приводят к развитию побочных эффектов, которые бы могли ограничить клиническое применение экстракта мартинии душистой. Опасность возникает лишь при взаимодействии с другими препаратами.

умеренном мышечном напряжении/боли как генерализованного, так и локализованного характера.

Назначение экстракта мартинии душистой при фибромиалгии, как и в случае остеоартрита и поясничной боли, сопряжено со снижением приема НПВС (см. выше; [25, 27]).

Данные метаанализов и оценка качества доступных исследований

В трех метаанализах, выполненных в 2007 г. и включавших в общей сложности 14 клинических исследований, было отмечено, что экстракт мартинии душистой является эффективным противовоспалительным и обезболивающим средством, особенно в отношении суставных симптомов [28–30]. Это согласуется с выводами, вытекающими из настоящего обзора.

В одном исследовании имеются рекомендации о том, чтобы использовать экстракт мартинии душистой в качестве основного лечения при мышечно-скелетной боли [25].

В целом результаты выполненных к сегодняшнему дню исследований (открытых, двойных слепых рандомизированных), хотя и подтверждающие эффективность препарата, следует оценивать как предварительные, требующие дальнейшего уточнения в более крупных исследованиях более высокого качества [10].

Безопасность экстракта мартинии душистой

В процитированных нами исследованиях как при относительно коротких курсах терапии (1–3 месяца), так и при длительном лечении (вплоть до 1 года) побочные эффекты встречались редко, носили легкий характер и сводились в основном к диспептическим явлениям. Случаев токсичности отмечено не было [16–27].

В одной работе приводятся данные о том, что врачи оценили переносимость экстракта мартинии душистой как очень хорошую и хорошую у 98,1 % пациентов. Сами пациенты в 80 % случаев оценили переносимость препарата как лучшую по сравнению с предыдущим лечением, а в 19,5 % случаев — как одинаковую. Приверженность к проводимому лечению составила 96,4 %. Авторами был сделан вывод о высокой переносимости экстракта мартинии душистой,

и что она превышает таковую у селективных ингибиторов СОХ-2 [25].

В систематическом обзоре 2008 г., посвященном безопасности экстракта мартинии душистой при остеоартрите и поясничной боли и включавшем 28 исследований, сообщается о том, что легкие побочные эффекты (в основном диспептического характера) возникают примерно у 3 % пациентов. Это не превышает соответствующую частоту, возникающую при приеме плацебо. Длительное применение экстракта мартинии душистой безопасно и не связано с развитием токсических эффектов [31].

Экстракт мартинии душистой не должен назначаться [2, 10, 32, 33]:

- пациентам с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, поскольку он усиливает секрецию соляной кислоты;
- во время беременности, поскольку он обладает утеротоническим действием (повышает тонус матки);
- детям и подросткам до 18 лет, поскольку нет опыта применения этого препарата в данной возрастной категории пациентов. По этой же причине его не назначают во время лактации.

В связи со способностью усиливать образование желчи пациентам с желчнокаменной болезнью экстракт мартинии душистой должен назначаться только после консультации с врачом [2].

Экстракт мартинии душистой, проявляя свои фармакологические эффекты, может усиливать или ослаблять действие ряда других лекарственных средств, что необходимо учитывать при подборе схемы лечения (табл. 3). Кроме того, экстракт мартинии душистой ингибирует ряд изоферментов цитохрома P450, поэтому он может менять фармакокинетические параметры других лекарственных средств, метаболизирующихся этими же изоферментами: варфарина, ряда антигипертензивных средств, статинов, некоторых противосудорожных и противодиабетических средств, антидепрессантов и ингибиторов протонной помпы [1, 2, 10, 32, 33].

Выводы

1. Экстракт мартинии душистой подавляет образование и высвобождение из макрофагов провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α ,

ингибирует экспрессию циклооксигеназы 2-го типа (COX-2) и индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в фибробластах посредством подавления активации ядерного фактора каппа В (NF-каппаВ), тормозит развитие перекисного окисления липидов, что приводит к подавлению воспалительной реакции при патологии опорно-двигательного аппарата. Вторично это приводит к поддержанию целостности хряща (хондропротекция) и развитию обезболивающего эффекта.

Клинически целесообразно применение лишь цельного экстракта, поскольку изолированная эффективность одного из его основных гликозидов — гарпагозида — была поставлена под сомнение.

2. Экстракт мартинии душистой при остеоартрите снижает выраженность боли в среднем на 25–50 % и увеличивал подвижность суставов примерно на 35–50 %; при поясничной боли уменьшал ее выраженность на 40–50 %, боль полностью исчезала у 2,5–20 % пациентов; был эффективен при легком/умеренном мышечном напряжении/боли как генерализованно-

го, так и локализованного характера (фибромиалгия). Прием экстракта мартинии душистой при любых видах мышечно-скелетной боли приводил к тому, что примерно 60 % пациентов уменьшали дозу или полностью прекращали прием нестероидных и стероидных противовоспалительных средств. Возможно, эффективность экстракта мартинии душистой при мышечно-скелетной боли соответствует эффективности стандартной дозы рофекоксиба 12,5 мг, однако эти данные требуют уточнения.

3. При приеме экстракта мартинии душистой легкие побочные эффекты (в основном диспептического характера) возникали примерно у 3 % пациентов, что не превышало соответствующую частоту при приеме плацебо. Длительное применение экстракта мартинии душистой (вплоть до 1 года) безопасно и не связано с развитием токсических эффектов. Приверженность к проводимому лечению среди пациентов составляет 96,4 %. Переносимость экстракта мартинии душистой, по-видимому, превышает таковую у селективных ингибиторов COX-2.

Список литературы

1. Sanders M., Grundmann O. The use of glucosamine, devil's claw (*Harpagophytum procumbens*), and acupuncture as complementary and alternative treatments for osteoarthritis // *Altern. Med. Rev.* — 2011. — V. 16, № 3. — P. 228-238.
2. Kemper K.J. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) // *The Longwood Herbal Task Force and The Center for Holistic Pediatric Education and Research.* — 1999.
3. Inhibition of TNF-alpha synthesis in LPS-stimulated primary human monocytes by *Harpagophytum* extract SteiHap 69 / Fiebich B.L., Heinrich M., Hiller K.O., Kammerer N. // *Phyto-medicine.* — 2001. — V. 8, № 1. — P. 28-30.
4. Inhibitory effects of devil's claw (secondary root of *Harpagophytum procumbens*) extract and harpagoside on cytokine production in mouse macrophages / Inaba K., Murata K., Naruto S., Matsuda H. // *J. Nat. Med.* — 2010. — 64, № 2. — P. 219-222.
5. *Harpagophytum procumbens* suppresses lipopolysaccharide-stimulated expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in fibroblast cell line L929 / Jang M.H., Lim S., Han S.M. et al. // *J. Pharmacol. Sci.* — 2003. — V. 93, № 3. — P. 367-371.
6. Downregulation of iNOS expression in rat mesangial cells by special extracts of *Harpagophytum procumbens* derives from harpagoside-dependent and independent effects / Kaszkin M., Beck K.F., Koch E. et al. // *Phytomedicine.* — 2004. — V. 11, № 7-8. — P. 585-595.
7. Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappa B activation / Huang T.H., Tran V.H., Duke R.K. et al. // *J. Ethnopharmacol.* — 2006. — V. 104, № 1-2. — P. 149-155.
8. Anauate M.C., Torres L.M., de Mello S.B. Effect of isolated fractions of *Harpagophytum procumbens* D.C. (devil's claw) on COX-1, COX-2 activity and nitric oxide production on whole-blood assay / *Phytother. Res.* — 2010. — V. 24, № 9. — P. 1365-1369.
9. Schulze-Tanzil G., Hansen C., Shakibaei M. Effect of a *Harpagophytum procumbens* DC extract on matrix metalloproteinases in human chondrocytes *in vitro* // *Arzneimittelforschung.* — 2004. — V. 54, № 4. — P. 213-220.
10. *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw) // *Alternative Medicine Review.* — 2008. — V. 13, № 3. — P. 248-252.
11. Analgesic effect of *Harpagophytum procumbens* on post-operative and neuropathic pain in rats / Lim D.W., Kim J.G., Han D., Kim Y.T. // *Molecules.* — 2014. — V. 19, № 1. — P. 1060-1068.
12. Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of *Harpagophytum procumbens* / Lanhers M.C., Fleurentin J., Mortier F. et al. // *Planta Med.* — 1992. — V. 58, № 2. — P. 117-123.
13. Beta-sitosterol exhibits anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells / Loizou S., Lekakis I., Chrousos G.P., Moutsatsou P. // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2010. — V. 54. — P. 551-558.
14. Evaluation of the total peroxyl radical-scavenging capacity of flavonoids: structure-activity relationships / Dugas A.J. Jr., Castaneda A.J., Bonin G.C. et al. // *J. Nat. Prod.* — 2000. — V. 63. — P. 327-331.
15. Alkylperoxyl radical-scavenging activity of various flavonoids and other phenolic compounds: implications for the antitumorpromoter effect of vegetables / Sawa T., Nakao M., Akaike T. et al. // *J. Agric. Food. Chem.* — 1999. — V. 47. — P. 397-402.
16. Belaiche P. Etude clinique de 630 cas d'arthrose traités par le nebulisat aqueux d'*Harpagophytum procumbens* (Radix) // *Phytotherapy.* — 1982. — V. 1. — P. 22-28.
17. Lecomte A., Costa J.P. *Harpagophytum* in osteoarthritis. Double-blind, placebo-controlled study // *Le Magazine.* — 1992. — V. 37. — P. 27-30.
18. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis / Chantre P., Cappelaere A., Leblan D. et al. // *Phytomedicine.* — 2000. — V. 7, № 3. — P. 177-183.
19. Wegener T., Lüpke N.P. Treatment of patients with arthritis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (*Harpagophytum procumbens* DC.) // *Phytother. Res.* — 2003. — V. 17, № 10. — P. 1165-1172.
20. Effectiveness of *Harpagophytum procumbens* in treatment of acute low back pain / Chrubasik S., Zimpfer C., Schütt U., Ziegler R. // *Phytomedicine.* — 1996. — V. 3, № 1. — P. 1-10.
21. Effectiveness of *Harpagophytum* extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study / Chrubasik S., Junck H., Breitschwerdt H. et al. // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 1999. — V. 16, № 2. — P. 118-129.
22. A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin and Vioxx in the treatment of low back pain / Chrubasik S., Model A., Black A., Pollak S. // *Rheumatology (Oxford).* — 2003. — V. 42, № 1. — P. 141-148.
23. A 1-year follow-up after a pilot study with Doloteffin for low back pain / Chrubasik S., Künzel O., Thanner J. et al. // *Phyto-medicine.* — 2005. — V. 12, № 1-2. — P. 1-9.

24. Effects of *Harpagophytum procumbens* LI 174 (devil's claw) on sensory, motor and vascular muscle reactivity in the treatment of unspecific back pain / Göbel H., Heinze A., Ingwersen M. et al. // *Schmerz*. — 2001. — V. 15, № 1. — P. 10-18.

25. Ribbat J.M., Schakau D. Tratamiento de los dolores crónicos activos en el sistema de locomoción // *Natura Med.* — 2001. — V. 16, № 3. — P. 23-30.

26. Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary *Harpagophytum extract* doloteffin in patients with pain in the lower back, knee or hip / Chrubasik S., Thanner J., Künzel O. et al. // *Phytomedicine*. — 2002. — V. 9, № 3. — P. 181-94.

27. Effectiveness and safety of Devil's Claw tablets in patients with general rheumatic disorders / Warnock M., McBean D., Suter A. et al. // *Phytother. Res.* — 2007. — V. 21, № 12. — P. 1228-1233.

28. Chrubasik J.E., Roufogalis B.D., Chrubasik S. Evidence of effectiveness of herbal anti-inflammatory drugs in the treatment of painful osteoarthritis and chronic low back pain // *Phytother. Res.* — 2007. — V. 21. — P. 675-683.

29. Denner S.S. A review of the efficacy and safety of devil's claw for pain associated with degenerative musculoskeletal diseases, rheumatoid, and osteoarthritis // *Holist Nurs. Pract.* — 2007. — V. 21. — P. 203-207.

30. A review of the biological and potential therapeutic actions of *Harpagophytum procumbens* / Grant L., McBean D.E., Fyfe L., Warnock A.M. // *Phytother. Res.* — 2007. — V. 21. — P. 199-209.

31. Vlachojannis J., Roufogalis B.D., Chrubasik S. Systematic review on the safety of *Harpagophytum* preparations for osteoarthritic and low back pain // *Phytother. Res.* — 2008. — V. 22. — P. 149-152.

32. Community herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* DC and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne, radix // European Medicines Agency. — 2008. — Doc. Ref.: EMEA/HMPC/251323/2006.

33. *Harpagophytum radix* // www.plantzafrica.com.

Получено 09.04.14 ■

Савустьяненко А.В.

*Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького*

Ефективність екстрактів мартинії запашної (Сустамар) при остеоартритах, поперековому болю та фіброміалгії: огляд досліджень

Резюме. В огляді представлені результати досліджень клінічної ефективності *Harpagophytum procumbens* (гарпагофітум, мартинія запашна, африканський польовий жовтець) при м'язово-скелетному болю. **Фармакологічні ефекти** екстракту мартинії запашної пов'язані з тим, що він пригнічує утворення й вивільнення з макрофагів прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6 і TNF- α , інгібує експресію циклооксигенази 2-го типу (COX-2) і індукцибельної NO-синтази (iNOS) в фібробластах і гальмує розвиток перекисного окислення ліпідів, що призводить до пригнічення запальної реакції і вторинно — до розвитку знеболюючого ефекту і хондропротекції. **Клінічне застосування.** Екстракт мартинії запашної при остеоартриті знижував вираженість болю в середньому на 25–50 % і збільшував рухливість суглобів приблизно на 35–50 %; при поперековому болю зменшував його на 40–50 %, біль повністю зникав у 2,5–20 % пацієнтів; був ефективний при генералізованій і локалізованій формах фіброміалгії. Прийом екстракту мартинії запашної при будь-яких видах м'язово-скелетного болю призводив до того, що приблизно 60 % пацієнтів зменшували дозу або повністю припиняли прийом нестероїдних та стероїдних протизапальних засобів. Можливо, ефективність екстракту мартинії запашної відповідає ефективності стандартної дози рофекоксибу 12,5 мг, однак ці дані потребують уточнення. **Безпека.** При прийомі екстракту мартинії запашної легкі побічні ефекти (переважно диспептичного характеру) виникали приблизно у 3 % пацієнтів, що не перевищувало відповідну частоту при прийомі плацебо. Тривале застосування екстракту мартинії запашної (аж до 1 року) є безпечним і не пов'язано з розвитком токсичних ефектів. Прихильність до проведеного лікування серед пацієнтів становить 96,4 %. Переносимість екстракту мартинії запашної, здається, перевищує таку у селективних інгібіторів COX-2. **Висновки.** Екстракт мартинії запашної є ефективним і безпечним засобом для лікування м'язово-скелетного болю. Для подальшого вивчення даного препарату необхідно проводити більш великі дослідження більш високої якості.

Ключові слова: екстракт мартинії запашної (Сустамар), м'язово-скелетний біль, остеоартрит, поперековий біль, фіброміалгія, запалення.

Savustyanenko A.V.

*Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine*

Efficacy of *Harpagophytum procumbens* Extract in Osteoarthritis, Low Back Pain and Fibromyalgia: a Review of Researches

Summary. The review presents the results of studies on clinical efficacy of *Harpagophytum procumbens* in the treatment of musculoskeletal pain. **Pharmacological effects** of *Harpagophytum procumbens* are associated with the inhibition of formation and releasing of proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α from macrophages, inhibition of expression of cyclooxygenase type 2 (COX-2) and inducible NO-synthase (iNOS) in fibroblasts and inhibition of development of lipid peroxidation, all of which lead to the suppression of the inflammatory response and, as result, development of analgesic effect and chondroprotection. **Clinical Application.** In case of osteoarthritis *Harpagophytum procumbens* extract (Sustamar) reduced the severity of pain by an average of 25–50 % and increased joint mobility of about 35–50 %; in case of lumbar pain it reduced the severity of pain at 40–50 %, the pain completely disappeared in 2.5–20 % of patients; it was effective in generalized and localized forms of fibromyalgia. Usage of *Harpagophytum procumbens* extract in case of any musculoskeletal pain was associated with the fact that approximately 60 % of patients reduced the dose or completely stop taking nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory drugs. It is possible that the efficacy of *Harpagophytum procumbens* extract corresponds to that of a standard dose of rofecoxib 12.5 mg, however, these data need to be confirmed. **Safety.** When receiving *Harpagophytum procumbens* extract, mild side effects (mainly dyspeptic) occurred in approximately 3 % of patients that did not exceed the appropriate frequency occurring in patients receiving placebo. Long-term use of *Harpagophytum procumbens* extract (up to 1 year) is safe and not associated with the development of toxic effects. Patients' adherence to the treatment was 96.4 %. The tolerability of *Harpagophytum procumbens* extract seems to exceed that of selective COX-2 inhibitors. **Conclusions.** *Harpagophytum procumbens* extract is an effective and safe agent for the treatment of musculoskeletal pain. For further study of this drug it is necessary to conduct larger studies of higher quality.

Key words: *Harpagophytum procumbens* extract, musculoskeletal pain, osteoarthritis, low back pain, fibromyalgia, inflammation.