

СУСТАМАР (экстракт МАРТИНИИ) — альтернатива нестероидным противовоспалительным средствам

Введение. Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) для лечения остеоартрита сопряжено с высокой частотой побочных эффектов и высокими затратами, связанными с их устранением. По мнению Международного общества по исследованию остеоартрита (OARSI) глюкозамин и хондроитин лишиены болезнь-модифицирующего эффекта, и результат их применения не определен в отношении ослабления симптомов. В этой связи оправданным является применение альтернативных средств с комбинированным механизмом действия для лечения остеоартрита, таких как мартиния душистая (гарпагофитум, *Harpagophytum procumbens*). **Механизм действия.** Экстракт мартинии душистой проявляет противовоспалительный и обезболивающий (ингибирование COX-2, iNOS), хондропротекторный (уменьшение медиаторов деструкции хряща: TNF α , IL-1 β , IL-6, MMPs, NO, эластаза) и антиоксидантный (повышение активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, захват супероксидного и пероксильного радикалов) эффекты. **Данные клинических исследований.** В общей сложности нам были доступны данные 12 исследований, в которых экстракт мартинии душистой применялся для лечения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов, поясничной боли и фибромиалгии. Применение данного препарата сопровождалось ослаблением боли, увеличением подвижности суставов, уменьшением выраженности симптомов местного воспаления со сравнимой эффективностью с другими противовоспалительными средствами (диацерин, рофеококсиб) и уменьшением сопутствующего приема НПВС и СПВС. **Безопасность.** Побочные эффекты при лечении экстрактом мартинии (препарат Сустамар) достаточно редки и обычно ограничены дискомфортом в животе, диспепсией. Препарат не токсичен при длительном использовании и у него не были отмечены неблагоприятные взаимодействия с другими препаратами. По данным одного из исследований приверженность к лечению достигала 96,4% пациентов; врачи оценивали переносимость препарата как «очень хорошая» и «хорошая» у 98,1% пациентов; переносимость препарата на основе экстракта мартинии была расценена как более высокая чем у селективных ингибиторов COX-2. **Выводы.** Экстракт мартинии (препарат Сустамар) является эффективным и безопасным средством для лечения остеоартрита. Он может быть рассмотрен в качестве лучшей и однозначно более безопасной альтернативы нестероидным противовоспалительным средствам.

Ключевые слова: Сустамар, мартиния душистая, гарпагофитум, остеоартрит, фитотерапия, воспаление.

Риск применения нестероидных противовоспалительных средств для лечения остеоартрита и возможные альтернативы

Остеоартрит является наиболее распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата и связан со значительным функциональным снижением и ухудшением качества жизни. Он характеризуется утратой суставного хряща, ремоделированием субхондральной кости, появлением остеофитов (костных шпор), дряблостью связок, ослаблением периартикулярных мышц, истончением капсулы и синовиальных мембранны. Остеоартрит возникает в результате воздействия механических и биологических факторов, которые вызывают дисбаланс в нормальном течении процессов деградации и синтеза суставного хряща и субхондральной кости [1].

По оценкам, болезнь поражает 10 % мужчин и 18 % женщин и затрагивает чаще всего тазобедренные и коленные суставы [1]. Риск развития остеоартрита уве-

личивается с 1 % в 30-летнем возрасте до почти 10 % у людей старше 40 лет и до 50 % у людей 60 лет. Остеоартрит может сопровождаться болью, скованностью и функциональными ограничениями.

Хотя руководства по лечению остеоартрита в качестве первой линии терапии рекомендуют использовать анальгетики, на практике предпочтение отдается нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС), хотя они менее безопасны и более дорогие. Серьезные проблемы возникают в связи с высокой частотой побочных эффектов, возникающих при приеме НПВС (табл. 1) (например, желудочно-кишечное кровотечение или перфорация), а также с высокими затратами по их устранению (необходимость дополнительных визитов к врачу, диагностических процедур, лекарственных средств и госпитализаций). Поэтому представляет интерес поиск терапевтических альтернатив [1].

Одновременно важно учитывать изменение отношения к ряду лекарственных средств, ранее считавшихся

эффективными для лечения остеоартрита. Так, Международное общество по исследованию остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International (OARSI) в последних рекомендациях 2014 г. по нехирургическому лечению остеоартрита коленных суставов среди основных выводов для врачей указывает, что глюкозамин и хондроитин «не предназначены» для всех пациентов, которым необходим болезньмодифицирующий эффект, и результат их применения «не определен» у любых пациентов, которым необходимо ослабление симптомов [3].

В связи с вышеизложенным врачи все чаще при лечении остеоартрита ищут новые, альтернативные подходы. Анализ доступных исследований указывает на то, что такой эффективной альтернативой является экстракт мартинии душистой (гарпагофитум, *Harpagophytum procumbens*). Учитывая значимость препаратов на основе мартинии в современной медицинской практике и многолетний опыт их применения в европейских странах, мы составили краткий обзор фармакологических свойств экстракта данного растения и результатов его клинического применения при патологии опорно-двигательного аппарата (включая остеоартрит). Было также уделено внимание безопасности препаратов мартинии и режимам их дозирования при лечении пациентов.

Клинико-фармакологические характеристики экстракта мартинии

Механизм действия

Экстракт мартинии душистой содержит 3 основных активных ингредиента — гарпагозид, гарпагид и прокумбид. Судя по данным исследований, именно с ними связана терапевтическая активность препара-

та. При этом экстракт, приготовленный из цельного растения, обладает большей эффективностью, чем приготовленный из отдельных его частей [6].

В настоящее время продолжаются исследования, направленные на уточнение механизмов действия экстракта мартинии. Результаты одной из новых работ отчетливо продемонстрировали, что гарпагозид и гарпагид являются не просто ингибиторами циклооксигеназы 2-го типа (COX-2), они оказывают высокоселективное действие. Следовательно, они являются безопасными противовоспалительными соединениями по сравнению с классическими нестероидными противовоспалительными средствами и могут быть многообещающими ингибиторами воспаления естественного происхождения [7].

Среди средств, применяемых для лечения остеоартрита, экстракт мартинии выделяется комплексным разнонаправленным действием. Препарат на основе экстракта мартинии оказывает и противовоспалительный, и обезболивающий, и хондропротекторный эффект. В дополнение он также проявляет антиоксидантные свойства. Более детально молекулярные аспекты действия экстракта представлены на рис. 1.

Данные клинических исследований

В общей сложности нам были доступны данные 12 исследований, в которых экстракт мартинии применялся для лечения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов, поясничной боли и фибромиалгии [8–19]. На основании данных об эффективности терапии, приведенных в каждом исследовании, была составлена «дорожная карта» данного лекарственного средства (рис. 2). Применение мартинии приводило к значимому ослаблению боли, увеличению

Таблица 1. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных средств [2]

Локализация по системам	Побочные эффекты
Желудочно-кишечные	Диспепсия Эзофагит Гастродуodenальные язвы Осложнения язв (кровотечение, перфорация, обструкция) Эрозии и структуры тонкого кишечника Колит
Почечные	Задержка натрия Набор веса и отеки Гипертензия Почечный тубулярный ацидоз IV типа и гиперкалиемия Острая почечная недостаточность Папиллярный некроз Острый интерстициальный нефрит Ускорение хронической болезни почек
Сердечно-сосудистые	Сердечная недостаточность Инфаркт миокарда Инсульт Сердечно-сосудистая смерть
Печеночные	Повышение трансаминаз
Астма/аллергия	Аспирин-индуцированная респираторная болезнь* (у чувствительных пациентов) Сыпь
Гематологические	Цитопении
Нервные	Головокружение, спутанность сознания, сонливость Судорожные припадки Асептический менингит
Костные	Задержка заживления

Примечание: * — риск снижен у НПВС из группы селективных ингибиторов циклооксигеназы 2-го типа.

подвижности суставов, уменьшению выраженности симптомов местного воспаления. В ряде работ было доказано, что эффект мартинии сравним с эффектом противовоспалительных средств — диацерина и рофекоксиба. Кроме того, было продемонстрировано, что пациенты, получавшие лечение экстрактом растения, принимали значительно меньше НПВС и СПВС (стeroидные противовоспалительные средства). Во всех перечисленных случаях отмеченные эффекты были достоверными или носили выраженный характер.

В качестве примера клинического исследования мартинии (препарат Сустамар) уместно будет привести работу J.M. Ribbat и соавт., опубликованную в 2001 г. [17]. Исследование проводилось в Германии и носило мониторинговый характер. Исследование было максимально приближено к реальным практическим условиям. Длительность исследования составила 2 месяца. В него были включены пациенты с остеоартритом ($n = 444$), спондилоартритом ($n = 366$) и фибромиалгией ($n = 131$). Сустамар, препарат на основе экстракта мартинии (сухой экстракт SteiHar 69), назначали в виде таблеток по 480 мг. Начальная доза была 1 табл. 2 раза в сутки, в дальнейшем у 39 % пациентов доза была снижена до 1 табл. раз в сутки.

При оценке результатов исследования было установлено, что Сустамар (экстракт мартинии) улучшал все изученные клинические 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.

Врачи оценили эффективность препарата как очень хорошую и хорошую у 82,9 % пациентов. Самые пациенты в 62,4 % случаев оценили терапию Сустамаром (экстрактом мартинии) как лучшую по сравнению с предыдущим лечением, а в 30,8 % случаев — как равновеликую эффективную.

Таким образом, был сделан вывод о высокой эффективности проводимого лечения: **по результатам исследования, Сустамар (экстракт мартинии) было рекомендовано использовать в качестве основной терапии у пациентов с остеоартритом, спондилоартритом и фибромиалгией.**

У украинских врачей также появилась возможность облегчить состояние пациентов с остеоартритом и улучшить переносимость терапии с помощью назна-

чения экстракта мартинии в эффективной дозировке. Медицинская общественность имеет возможность опробовать на практике новый препарат Сустамар (Esparma GmbH, Aristo group, Германия). Сустамар содержит высокую концентрацию экстракта мартинии в одной таблетке — 480 мг. И именно на примере этого, теперь доступного и в Украине препарата была продемонстрирована эффективность и хорошая переносимость лечения у пациентов с остеоартритом (Ribbat J.M., 2001). Кроме того, назначение Сустамара позволяет уменьшить прием НПВП или полностью от них отказаться.

Безопасность

В вышепрочитированном исследовании J.M. Ribbat и соавт. [17] общий уровень приверженности к лечению (определенный как 80% прием назначенного препарата) составил 96,4 % пациентов. Врачи оценили переносимость Сустамара как очень хорошую и хорошую у 98,1 % пациентов. Самые пациенты в 99,5 % случаев оценили переносимость Сустамара (экстракта мартинии) как лучшую по сравнению с предыдущим лечением. Более того, по результатам исследования был сделан вывод о том, что **переносимость препарата мартинии Сустамар выше, чем у селективных ингибиторов COX-2**.

Побочные эффекты при лечении экстрактом мартинии достаточно редки и обычно ограничены дискомфортом в животе, диспепсией. Препарат не вызывает хронической токсичности, и у него не были отмечены неблагоприятные взаимодействия с другими лекарственными средствами [6].

Режим дозирования

В метаанализе [20] был отмечен дозозависимый характер действия экстракта мартинии — при использовании более высоких доз развивался более выраженный терапевтический эффект. В связи с этим при необходимости лечение можно начинать с дозировки Сустамара 2 таблетки 2 раза в сутки, а по истечении 1–3 недель уменьшить дозу до 1 таблетки 2 раза в сутки. Для больных с умеренными и легкими проявлениями остеоартрита рекомендуется прием Сустамара по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение всего курса лечения. Традиционной при хронической патологии суставов является рекомендация сезонных курсов лечения, в весенний и осенний период, длительностью 1–3 месяца. Важной особенностью Сустамара является возможность принимать его



Рисунок 1. Механизм действия экстракта мартинии душистой [6, с изм.]

Примечания: TNF α — фактор некроза опухоли α ; IL-1 β — интерлейкин 1 β -типа; IL-6 — интерлейкин 6-го типа; MMPs — матриксные металлопротеиназы; NO — оксид азота; COX-2 — циклооксигеназа 2-го типа; iNOS — индуцируемая NO-синтаза; СОД — супероксиддисмутаза; ГП — глутатионпероксидаза.

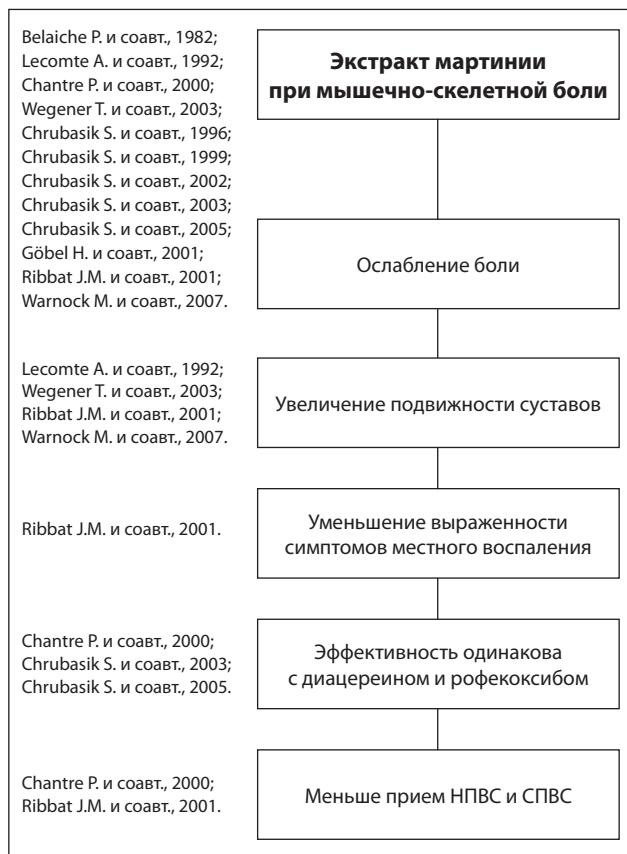


Рисунок 2. «Дорожная карта» клинических эффектов экстрактов мартинии у пациентов с остеоартритом коленного и тазобедренного суставов, поясничной болью и фиброзиалгиями [8-19]

Примечание: НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; СПВС — стероидные противовоспалительные средства.

в течение более длительного срока. Так, в исследовании J. Vlachojannis et al. (2008) был использован курс лечения длительностью 1 год. Благодаря эффекту, который ощущали пациенты, и хорошей переносимости экстракта мартинии приверженность к лечению Сустамаром была практически полной и составила 96 %.

Выводы

1. Применение нестероидных противовоспалительных средств для лечения остеоартрита сопряжено с высокой частотой побочных эффектов и высокими затратами, связанными с их устранением. Глюказамин и хондроитин «не предназначены» для всех пациентов, которым необходим болезньмодифицирующий эффект, и результат их применения «не определен» у тех пациентов, которым необходимо ослабление симптомов.

2. Экстракт мартинии душистой отличается комбинированным разносторонним действием, проявляя одновременно противовоспалительный, обезболивающий и хондропротекторный эффекты. Благодаря такому разнонаправленному действию применение препарата Сустамар на основе экстракта мартинии при остеоартрите сопровождается ослаблением боли, увеличением подвижности суставов, уменьшением выраженности симптомов местного воспаления. При

этом эффективность его сравнима со стандартными противовоспалительными средствами (диацерин, рофекоксиб). Более того, прием Сустамара (экстракта мартинии) позволяет уменьшить сопутствующий прием НПВС и СПВС или даже отказаться от них.

Несомненным преимуществом экстракта мартинии (Сустамар) является его высокий профиль безопасности и хорошая переносимость. По данным исследований, приверженность к лечению достигает 96–96,4 % даже при длительном назначении (до 1 года). При этом врачи оценивают переносимость препарата как очень хорошую и хорошую у 98,1 % пациентов. Более того, переносимость экстракта мартинии была расценена как более высокая, чем у селективных ингибиторов COX-2.

Таким образом, в лечении пациентов с остеоартритом экстракт мартинии (препарат Сустамар) может быть рассмотрен в качестве лучшей и более безопасной альтернативы нестероидным противовоспалительным препаратам.

References

1. Brazilian oral herbal medication for osteoarthritis: a systematic review protocol / Moura Mdel G, Lopes LC, Biavatti MW et al. Syst Rev. 2016;V. 5. Numb. of publ. 86.
2. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. Arthritis Research & Therapy. 2013;V. 15 (Suppl. 3). Numb. of publ. S2.
3. Physician Summary: Non-Surgical Treatment of Osteoarthritis of the Knee. Osteoarthritis Research Society International (OARSI)). 2014. <https://www.oarsi.org>
4. 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, N. 3:P. 228-238.
5. Kemper KJ. Devil's Claw (Harpagophytum procumbens). The Longwood Herbal Task Force and The Center for Holistic Pediatric Education and Research. 1999. www.longwoodherbal.org
6. Akhtar N, Haqqi TM. Current nutraceuticals in the management of osteoarthritis: a review. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2012;V. 4, N. 3:P. 181-207.
7. Molecular docking and binding study of harpagoside and harpagide as novel anti-inflammatory and anti-analgesic compound from Harpagophytum procumbens based on their interactions with COX-2 enzyme / Rahimi A., Razmkhah K., Mehrnia M. et al. Asian Pac J Trop Dis. 2016;V. 6:P. 226-231.
8. Belaiche P. Etude clinique de 630 cas d'arthrose traités par le nebulisé aqueux d'Harpagophytum procumbens (Radix). Phytotherapy. 1982;V. 1:P. 22-28.
9. Lecomte A, Costa JP. Harpagophytum in osteoarthritis. Double-blind, placebo-controlled study. Le Magazine. 1992;V. 37:P. 27-30.
10. Efficacy and tolerance of Harpagophytum procumbens versus diacerhein in treatment of osteoarthritis / Chantre P, Cappelaere A, Leblan D et al. Phytomedicine. 2000;V. 7, N. 3:P. 177-183.
11. Wegener T, Lüpke NP. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (Harpagophytum procumbens DC.). Phytother Res. 2003;V. 17, N. 10:P. 1165-1172.
12. Effectiveness of Harpagophytum procumbens in treatment of acute low back pain / Chrubasik S, Zimpfer C, Schütt U, Ziegler R. Phytomedicine. 1996;V. 3, N. 1:P. 1-10.
13. 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, N. 2:P. 118-129.
14. A randomized double-blind pilot study comparing Dolotefin and Vioxx in the treatment of low back pain / Chrubasik S,

Model A, Black A, Pollak S. *Rheumatology* (Oxford). 2003;V. 42, N. 1:P. 141-148.

15. A 1-year follow-up after a pilot study with Doloteffin for low back pain / Chrubasik S, Künzel O, Thanner J et al. *Phytomedicine*. 2005;V. 12, N. 1-2:P. 1-9.

16. 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, N. 1:P. 10-18.

17. Ribbat JM, Schakau D. Tratamiento de los dolores crónicos activos en el sistema de locomoción. *Natura Med*. 2001;V. 16, N. 3: P. 23-30.

18. Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary Harpagophytum extract doloteffin in patients with pain in the lower back, knee or hip / Chribasik S, Thanner J, Künzel O et al. *Phytomedicine*. 2002;V. 9, N. 3:P. 181-94.

19. 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, N. 12:P. 1228-1233.

20. Chribasik JE, Roufogalis BD, Chribasik S. Evidence of effectiveness of herbal antiinflammatory drugs in the treatment of painful osteoarthritis and chronic low back pain. *Phytother Res*. 2007;Vol. 21, № 7:P. 675-683.

Подготовил К.М.Н. А.В. Савустянянко ■

Савустянянко А.В.

Сустамар (екстракт мартінії) — альтернатива нестероїдним протизапальним засобам

Резюме. Застосування нестероїдних протизапальних засобів для лікування остеоартриту пов'язане з високою частотою побічних ефектів і високими витратами, пов'язаними з їх усуненням. На думку Міжнародного товариства з дослідження остеоартриту (OARSI), глюкозамін і хондроїтин позбавлені хворобомодифікуючого ефекту, і результат їх застосування не визначений щодо послаблення симптомів. У зв'язку з цим виправданим є застосування альтернативних засобів із комбінованим механізмом дії для лікування остеоартриту, таких як мартінія запашна (гарпагофітум, *Harpagophytum procumbens*). Екстракт мартінії запашної проявляє протизапальний і знеболючий (інгібування COX-2, iNOS), хондропротекторний (зменшення кількості медіаторів деструкції хряща: TNF α , IL-1 β , IL-6, MMPs, NO, еластаза) і антиоксидантний (підвищення активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, захоплення супероксидного і пероксильного радикалів) ефекти. Цілком нам були доступні дані 12 досліджень, в яких екстракт мартінії запашної застосовувався для лікування остеоартриту колінного і тазостегнового суглобів, поперекового болю і фіброміалгії. Застосування даного препарату супро-

воджувалося ослабленням болю, збільшенням рухливості суглобів, зменшеннем вираженості симптомів місцевого запалення з порівняльною ефективністю з іншими протизапальними засобами (діацерейн, рофеококсіб) і зменшеннем супутнього прийому нестероїдних і стероїдних протизапальних засобів. Побічні ефекти при лікуванні екстрактом мартінії (препарат Сустамар) досить рідкісні і зазвичай обмежені дискомфортом у животі, диспепсією. Препарат нетоксичний при тривалому використанні, і в нього не були відзначені несприятливі взаємодії з іншими препаратами. За даними одного з досліджень, прихильність до лікування досягала 96,4 %; лікарі оцінювали переносимість препарату як дуже добру і добру у 98,1 % пацієнтів; переносимість препарату на основі екстракту мартінії була розцінена як більш висока, ніж у селективних інгібіторів COX-2. Екстракт мартінії (препарат Сустамар) є ефективним і безпечним засобом для лікування остеоартриту. Він може бути розглянутий як краща і однозначно більш безпечна альтернатива нестероїдним протизапальним засобам.

Ключові слова: Сустамар; мартінія запашна; гарпагофітум; остеоартрит; фітотерапія; запалення

A.V. Savustyanenko

Sustamar (harpagophytum extract) — an alternative to non-steroidal anti-inflammatory drugs

Abstract. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis is associated with a high incidence of side effects and high costs related to their elimination. According to the Osteoarthritis Research Society International, glucosamine and chondroitin have no disease-modifying effect, and the result of their use is uncertain in terms of alleviation of the symptoms. In this regard, it is justified to use alternative agents with a combined mechanism of action to control osteoarthritis, such as Harpagophytum procumbens. Extract of Harpagophytum procumbens exhibits anti-inflammatory and analgesic (inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2), inducible nitric oxide synthase), chondroprotective (decrease in the number of mediators of cartilage destruction: tumor necrosis factor α , interleukin (IL) 1 β , IL-6, matrix metalloproteinases, nitric oxide, elastase) and antioxidant effects (increased activity of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, capture of superoxide and peroxyl radicals). In total, we have accessed data from 12 studies, in which the extract of Harpagophytum procumbens was used to treat osteoarthritis of the knee and hip joints, lumbar pain

and fibromyalgia. The application of this drug was associated with a reduction in pain, increased joint mobility, a decrease in the symptoms of local inflammation with comparable efficacy with other anti-inflammatory agents (diacerein, rofecoxib), and a reduction in the concomitant use of non-steroidal and steroid anti-inflammatory drugs. Side effects during the treatment with harpagophytum (Sustamar) are rare and are usually limited by discomfort in the abdomen, dyspepsia. The drug does not cause chronic toxicity, and it does not have adverse interactions with other drugs. According to one of the studies, adherence to treatment reached 96.4 %; the doctors evaluated the tolerance of the drug as very good and good in 98.1 % of patients; the tolerability of the drug based on the extract of harpagophytum was regarded as higher than that of selective COX-2 inhibitors. Extract of harpagophytum (Sustamar) is an effective and safe drug for the treatment of osteoarthritis. It can be considered as the best and definitely safer alternative to non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: Sustamar; Harpagophytum procumbens; osteoarthritis; phytotherapy; inflammation