

S. Chrubasik^{1,2}
 O. Künzel²
 A. Model²
 C. Conradt³
 A. Black⁴

¹Herbal Medicines Research and Education Centre, University of Sydney, Sydney, Australia

²Department of Forensic Medicine, University of Freiburg, Freiburg

³Department of Medical Biometry, Heidelberg, Germany

⁴Department of Anaesthesia, University of Bristol, Bristol, UK

Ключевые слова: боль в нижней части спины, экстракт коры ивы, ингибитор ЦОГ-2, рандомизированное контролируемое исследование.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ РАСТИТЕЛЬНЫМИ ИЛИ СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ЭКСТРАКТ КОРЫ ИВЫ ПРИ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ*

Резюме. *Предмет исследования:* сравнить эффекты собственного экстракта коры ивы (Ассаликс) и селективного ингибитора (рофекоксиб) фермента циклооксигеназы (ЦОГ)-2.

Методы: открытое рандомизированное постмаркетинговое исследование проведено в поликлинических условиях при участии двух групп пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с острой болью в нижней части спины на протяжении 6-месячного периода.

Используя рандомизированный компьютером список, 114 пациентов определили в группу (группа ФПВЛ — фитопротивовоспалительные лекарства), которые получали суточную дозу растительного экстракта, содержащую 240 мг салицина, и еще 114 пациентов принимали 12,5 мг синтетического ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба (группа НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты). Дозировки были подобраны согласно существующим рекомендациям. При необходимости всем пациентам разрешалось применение какого-либо дополнительного традиционного лечения. *Исследуемые показатели:* модифицированный индекс Аруса, его компоненты боли и общий индекс боли.

Результаты: группы были хорошо подобраны. После 4 нед лечения индекс Аруса улучшился на 20%, его болевой компонент — на 30% и общий индекс боли — на 35%. Количество пациентов, у которых боль прошла полностью (баллы по визуальной аналоговой шкале <2), составило около 20 человек в каждой группе. Около 60% пациентов в каждой группе хорошо восприняли лечение (если оценивать по улучшению $\geq 30\%$ по общему индексу боли по сравнению с исходными показателями). Улучшение состояния здоровья также было единогласно оценено врачами и самими пациентами как результат эффективного лечения. Несколько пациентов обеих групп также прибегли к дополнительному традиционному лечению. Доля неблагоприятных результатов в обеих группах была одинаковой. Стоимость терапии рофесоксибом была на 40% выше, чем Ассаликсом.

Выводы: достоверная разница в эффективности лечения между двумя группами с выбранной дозировкой отсутствовала. Стоимость лечения Ассаликсом ниже.

В некоторых странах опубликованы клинические руководства по ведению пациентов с болью в нижней части спины, в которых рекомендуется регулярное лечение анальгетиками и/или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (Burton A.K., Waddell G., 1998). Без со-

мнения, эти лекарства более эффективны, чем плацебо (van Tulder M.W. et al., 1996), но риск развития побочных эффектов (Raskin J.B., 1999; Whelton A., 1999) подталкивает к введению нового класса НПВП, селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2. В отличие от неселективных НПВП,

*Подготовлено по материалам Rheumatology, 2001, 40: 1388–1393, предоставленным компанией «Бионорика АГ».

ети препарати обладують сильним обезболиваючим действием со значительно меньшим риском гастроинтестинальной токсичности (Langman M.J. et al., 1999). **Недавнее исследование, соответствовавшее** требованиям клинической практики, продемонстрировало, что запатентованный экстракт коры ивы (Ассаликс), содержащий 15% салицина (маркер, используемый в целях стандартизации экстрактов коры ивы), облегчает боль в нижней части спины без развития специфических побочных эффектов, за исключением редкой аллергической реакции (Chrubasik S. et al., 2000). Данное исследование проведено с целью прямого сравнения эффективности этого фитопрепарата с противовоспалительным эффектом в терапии боли в нижней части спины с представителем группы НПВП, селективно подавляющего ЦОГ-2. Мы выбрали рофекоксиб как представителя синтетических ингибиторов ЦОГ-2, поскольку на момент начала исследования на рынке Германии другие ингибиторы ЦОГ-2 отсутствовали.

МЕТОДЫ

Вид исследования

Нами проведено сравнение в виде открытого рандомизированного исследования, которое сделало свой вклад в постмаркетинговое исследование по Ассаликсу и рофекоксибу. Оно проводилось с января по июнь 2000 г. в амбулаторных условиях клиники в Фрайберге, в которой оба препарата выписывают регулярно в ходе ежедневного лечения пациентов с болью в нижней части спины. Основные вмешательства в ходе исследования были проделаны с использованием заранее установленной компьютерной рандомизированной очередности последовательно подходящих пациентов для фиксации эффектов с использованием стандартных способов. Это разъяснялось каждому пациенту во время выбора лечения как часть процесса получения согласия. Эти предложения по исследованию были утверждены этическим комитетом университета в Фрайбурге.

Отбор пациентов

Соответствие пациентов для участия в исследовании проверялось одним из авторов и дополнительно старшим врачом. Возраст пациентов составлял от 18 до 80 лет, в течение последних 6 мес они отмечали боль в нижней части спины, которая не относилась ни к одной из таких установленных причин, как выпадение диска, спондилолистез (смещение нижних поясничных позвонков вперед), остеопороз (размягчение костей, обусловленное декарцификацией костной ткани) или воспалительный артрит. Среди специфических критериев исключения следует отметить наличие любых травм в недавнем прошлом (из-за возможности перелома); возраст >50 или <20 лет, рак или факторы риска инфекции позвоночника в анамнезе (недавно перенесенная бактериальная инфекция, внутривенная лекарственная зависимость или иммуносупрессия; такие конституциональные симптомы, как необъяснимая потеря массы тела или недав-

няя лихорадка или простуда; или обострение боли в лежачем положении или сильная боль ночью; перинеальная анестезия; недавнее нарушение функции мочевого пузыря или сильные или прогрессирующие неврологические расстройства нижних конечностей (как возможное показание синдрома конского хвоста). Также применяли традиционные критерии исключения: текущее или недавнее участие в каком-либо другом клиническом исследовании; серьезные органические заболевания, поражающие любую систему органов; наркологическая или алкогольная зависимость; беременность или кормление грудью; известная аллергия на салицилаты; трудности с языковым общением или будущим сотрудничеством.

Пациентам, соответствующим требованиям, была выдана информация в письменной форме с руководством по лечению боли в нижней части спины о значении экстракта коры ивы как действующего лечения в Европе, проценте возможных побочных эффектов Ассаликса и рофекоксиба, объекте и плане исследования (включая рандомизированное распределение лечения) и определении конечных результатов. Был сделан акцент на добровольном участии пациентов, а также на том факте, что данные исследования будут анонимны и защищены.

Набор

Всего в исследование были включены 228 пациентов, которые дали письменное согласие на 4-недельное лечение. Местонахождение группы во время включения скрывалось. После завершения ряда базовых анализов (см. ниже) и согласно заранее решенному компьютерному случайному порядку (см. выше) 114 пациентам (группа принимающих фитопроотивовоспалительные лекарства — ФПВЛ-группа) назначили 4 капсулы Ассаликса (обеспечивавшего суточную дозу в 240 мг салицина по цене 1,24 евро в день) в сутки и 114 пациентам (НПВП-группа) был назначен разовый прием таблетки в 12,5 мг ЦОГ-2 ингибитора рофекоксиба в сутки (суточная доза по цене 1,73 евро). Участие в наблюдении не мешало пациентам продолжать принимать какие-либо другие лекарственные средства, которые они обычно принимали при сильной боли, или при необходимости дополнять это такими другими традиционными средствами, как НПВП, акупунктура, чрескожная электронейростимуляция, массаж и/или другая физиотерапия.

Оценки

Перед началом лечения и через 4 нед после него состояние здоровья пациентов оценивали посредством опроса и обследования для проведения стандартных анализов, обычно используемых для документирования результата лечения боли в нижней части спины. Они включают простую оценку боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), по модифицированному индексу Аруса, его болевым компонентам и общему индексу боли (Chrubasik S. et al., 2000). **Между началом и окончанием** курса лечения пациентам звонили каждую неделю для фиксации любого дополнительно-го лечения и возникновения любых побочных эф-

фектов. В конце курса терапии врачи и пациенты оценили успешность, а также приемлемость лечения по вербальной шкале (очень хорошо; хорошо; умеренно; плохо). Отчеты по побочным исследованиям тщательно изучал независимый наблюдатель, который оценивал вероятность того, что побочные эффекты были вызваны либо лечением ФПВЛ, либо НПВП.

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили при помощи процедур, доступных в компьютерной программе системы статистического анализа (Институт САС, Кари, НС, США). Категорийные данные анализировали в таблицах случайности путем проверки доказательств по точному тесту Фишера. Порядковые или интервальные данные обобщали как средние и квартильные (Q25; Q75) и использовали тест Манна — Уитней — Вилкоксона для определения разницы между группами.

Процентные изменения (%Δ в отношении к базовым показателям) ВАШ, модифицированного индекса Аруса, его болевых компонентов и общего индекса боли оценивали как показатели эффекта (используя тест Манна — Уитней — Вилкоксона). Основным принципом определения результата было определение процентного изменения в модифицированном индексе Аруса:

$\% \Delta \text{ модифицированного индекса Аруса} = 100 \times (\text{начальный показатель модифицированного индекса Аруса} - \text{конечный показатель модифицированного индекса Аруса}) / (\text{конечный показатель модифицированного индекса Аруса})$.

Процентные изменения других исходных результатов подсчитывали аналогичным образом. Общее количество пациентов 228 человек позволило определить межгрупповую разницу в 0,5 стандартного отклонения при использовании двухстороннего теста Вилкоксона с $\alpha = 0,05$ и силой (1-β) 95%.

Для определения возможных смешанных воздействий на эффекты лечения были предприняты линейные многократные регрессии по абсолютным изменениям в ВАШ, модифицированном индексе Аруса, общем индексе боли, используя фиктивную переменную для характеристики и различия между группами лечения, параллельно со стандартными ковариациями, возрастом, базовым показателем, продолжительностью острой фазы обострения в одной или обеих нижних конечностях. Уровень доверия для отказа нулевой гипотезы был принят за 95% (p < 0,05). По договоренности между врачами и пациентами оценка лечения в каждом отдельном случае происходила при помощи уровня корреляции Спирмана. Соответствие лечения оценивали с помощью всестороннего опроса о выводах о лечении каждого пациента.

Результаты

В табл. 1 представлены группы лечения и перечислены исходные показатели 228 участников исследования. Группы были примерно одинаковыми по возрасту, полу, росту, массе тела, продолжительности и интенсивности боли, хотя у па-

циентов группы НПВП отмечали тенденцию к более молодому возрасту, большей интенсивности боли и большей иррадиации боли в одну или обе нижние конечности. 183 пациента завершили исследование. 45 пациентов прервали свое участие в исследовании по разным причинам (см. табл. 1). Несоблюдение включало невозможность начать лечение (ФПВЛ — 2; НПВП — 1), невозможность пройти окончательный осмотр (ФПВЛ — 2; НПВП — 2); отпуск (ФПВЛ — 1; НПВП — 1) и травма (ФПВЛ — 0; НПВП — 2). В табл. 2 детально описаны побочные эффекты, возникшие у 50 пациентов, и мнение врачей о том, были ли они связаны с применением ФПВЛ или НПВП. Остальные детали доступны по ссылке <http://www.ukl.uni-freiburg.de/rechtmed/salix-rofecoxib.html>

Таблица 1
Базовые параметры пациентов двух групп, принимавших ФПВЛ или НПВП

Показатель	Группа ФПВЛ		Группа НПВП	
	n (%)	Средний показатель	n (%)	Средний показатель
Общее количество пациентов в группе	114 (100)		114 (100)	
Количество мужчин	42 (37)		40 (35)	
Возраст, лет		63	55; 71	59
Рост, см		168	162; 173	168
Масса тела, кг		77	66; 84	76
			67; 85	
Продолжительность боли в пояснице				
Пациенты с				
- чувствительностью >6 лет	87 (76)		85 (75)	
- острой болью <1 нед	7 (6)		5 (4)	
- острой болью >1 нед	40 (35)		53 (46)	
- острой болью >3 мес	67 (59)		56 (49)	
Случаи с иррадиацией боли в нижние конечности	35 (31)		52 (46)	
Интенсивность боли в позвоночнике				
ВАШ		5	4,7	6
				5,7
Болевые компоненты модифицированного индекса Аруса				
Боль		22	18,35	26
				19,39
Показатель недееспособности		15	12,20	17
				12,20
Ухудшение физического состояния		18	16,22	18
				16,20
Общий модифицированный индекс Аруса		59	49,70	63
				51,76
Общий индекс боли		26	20,31	29
				22,34
Пациенты, прервавшие исследование	21(18)		24(21)	
- из-за несоответствия	5		6	
- из-за сильной боли в пояснице	1		3	
- из-за других болевых синдромов			3	
- из-за побочных эффектов	12		14	

Побочные эффекты с определением врачами вероятности причинной связи с лекарственным средством

Показатель	Группа	Четко отсутствует	Маловероятно	Возможно	Вероятно	Четкая связь	Прекратили исследование
Гастроинтестинальные нарушения	ФПВЛ		2a	7b	3c	1d	4
	НПВП	1e		8f	7g	1h	9
Аллергия	ФПВЛ			1	3	1	4
	НПВП						
Астма	ФПВЛ						
	НПВП					1	1
Головокружение	ФПВЛ		1	1			1
	НПВП	1		3	1		2
Головная боль	ФПВЛ			1			
	НПВП			2			1
Отек	ФПВЛ						
	НПВП			1			1
Нестабильное артериальное давление	ФПВЛ			1			1
	НПВП				1		
Ощущение жара	ФПВЛ		1				1
	НПВП						

a – очень слабая диспепсия; b – слабая диспепсия (4), икота (1), изжога (1), запор (1); c – диспепсия, рвота, изжога; d – диарея; e – рвота; f – диспепсия (4) боль в желудке (1), изжога (1), метеоризм (1), тошнота (1); g – спазмы в желудке (2), боль в желудке (1), диспепсия (2), язва желудка и двенадцатиперстной кишки (1), тошнота (1); h – гастроинтестинальное кровотечение.

Обезболивающее действие

В табл. 3 обобщены исходные методы оценки %Δ по ВАШ, %Δ по модифицированному индексу Аруса, %Δ по его болевым компонентам и %Δ по общему индексу боли через 4 нед лечения. Независимо от группы лечения показатель по ВАШ улучшался приблизительно на 44%, модифицированный индекс Аруса — приблизительно на 30%, его болевые компоненты — на 21–22%, а общий индекс боли — на 34–35%. Количество пациентов с ВАШ <2 (считаются такими, у которых боли нет) в конце 4-й недели было 22 в группе ФПВЛ и 20 — в группе НПВП. Также подводили итоги (см. табл. 3) по степени доверия к дополнительному лечению. Среди 21 пациента, который дополнительно применял НПВП, средняя потребность в НПВП через 4 нед в группе ФПВЛ составила 120 мг эквивалента диклофенака (800 мг ибупрофена считаются эквивалентны 100 мг диклофенака) и 5 мг трамадола, а в группе НПВП это составило 42 мг эквивалента диклофенака и 17 мг трамадола.

Таблица 3

Изменение в данных о боли и применении дополнительного лечения

Показатель	Группа ФПВЛ (n=93)	Группа НПВП (n=90)	p
Процентные изменения в индексе (Q25; Q75)			
ВАШ	44 (8; 74)	44 (9; 67)	0,94
Модифицированный индекс Аруса	30 (9; 51)	32 (7; 56)	0,78
Болевые компоненты модифицированного индекса Аруса	21 (9; 33)	22 (6; 41)	0,76
Общий индекс боли	35 (10; 62)	34 (7; 72)	0,41
Использование дополнительного лечения, n (%)			
НПВП или трамадол	9 (10)	12 (13)	0,44
Другое лечение отдельно или в комбинации	13 (14)	17 (19)	0,56
Упражнения	10	11	
Физическая терапия ^a	4	8	
Другое ^b	3	2	

a – массаж, тепло, СПА, растяжка, электротерапия, манипуляция; b – действующие центрально миорелаксанты и обезболивающие, стероиды, другие растительные лекарства, местные обезболивающие, лечение магнитным полем, терапия рефлекторной зоны, акупунктура.

Табл. 4 демонстрирует многомерный анализ изменений в модифицированном индексе Аруса и общем индексе боли, ни один из которых не выявил достоверного отличия по отношению

к ФПВЛ по сравнению с НПВП или другой значимой ковариации, за исключением того, что высокий базовый показатель модифицированного индекса Аруса был связан с большим изменением в этом показателе.

Таблица 4

Результаты многомерного моделирования для проверки возможных ковариаций лечебного эффекта

Показатель	Кoeffициент регрессии	Стандартная ошибка коэффциента регрессии	p
Обычная множественная регрессия по изменениям в модифицированном индексе Аруса			
Иррадиация в нижние конечности (да/нет)	-12,1	9,5	0,20
Продолжительность обострения (>3 мес)	-8,1	5,2	0,12
Базовый индекс Аруса	1,17	0,40	<0,01
Возраст, лет	-0,36	0,20	0,08
НПВП в сравнении с ФПВЛ	-5,2	5,2	0,31
Обычная множественная регрессия по общему индексу боли			
Иррадиация в нижние конечности (да/нет)	6,6	6,3	0,30
Продолжительность обострения (>3 мес)	-9,7	6,2	0,12
Базовый индекс Аруса	0,49	0,39	0,22
Возраст, лет	-0,27	0,24	0,26
НПВП в сравнении с ФПВЛ	3,0	6,2	0,62

Табл. 5 и 6 содержат оценки врачей и пациентов относительно эффективности и приемлемости лечения. Оценка врачей и пациентов в отдельных случаях колеблется (по Спирману r=0,929 для эффективности и r=0,976 — для приемлемости).

Таблица 5

Оценка эффективности врачами и пациентами, n (%)

Показатель	Группа ФПВЛ	Группа НПВП	Всего
Оценка врачом			
Очень хорошо	11 (11,8)	15 (16,7)	26 (14,2)
Хорошо	43 (46,2)	42 (46,7)	85 (46,5)
Умеренно	37 (39,8)	23 (25,6)	60 (32,8)
Плохо	2 (2,2)	10 (11,1)	12 (6,6)
Всего	93 (100)	90 (100,0)	183 (100,0)
Оценка пациентом			
Очень хорошо	9 (9,7)	15 (16,7)	24 (13,1)
Хорошо	44 (47,3)	44 (48,9)	88 (48,1)
Умеренно	37 (39,8)	19 (21,1)	56 (30,6)
Плохо	3 (3,2)	12 (13,3)	15 (8,2)
Всего	93 (100)	90 (100)	183 (100)

Таблиця 6

Оценка приемлемости врачом и пациентом, n (%)

Показатель	Группа ФПВЛ	Группа НСПВЛ	Всего
Оценка врачом			
Очень хорошо	33 (35,5)	28 (31,1)	61 (33,3)
Хорошо	54 (58,1)	55 (61,1)	109 (59,6)
Умеренно	5 (5,4)	6 (6,7)	11 (6,0)
Плохо	1 (1,1)	1 (1,1)	2 (1,1)
Всего	93 (100,0)	90 (100)	183 (100,0)
Оценка пациентом			
Очень хорошо	31 (33,3)	29 (32,2)	60 (32,8)
Хорошо	55 (59,1)	57 (63,3)	112 (61,2)
Умеренно	6 (6,5)	3 (3,3)	9 (4,9)
Плохо	1 (1,1)	1 (1,1)	2 (1,1)
Всего	93 (100)	90 (100)	183 (100)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В группе ФПВЛ отмечали 23 побочных эффекта, а в группе НПВП — 27. Независимый эксперт оценивал вероятность связи побочных эффектов с двумя основными лекарственными средствами (см. табл. 2). Выявлены 30 случаев таких побочных эффектов, как гастроинтестинальные нарушения (группа ФПВЛ — 13; группа НСПВЛ — 17); в группе НПВП отмечена тенденция к более тяжелой форме (язва желудка — 1; гастроинтестинальное кровотечение — 1) и послужили причиной большего количества выходов из исследования (группа НПВП — 9; группа ФПВЛ — 4). В группе ФПВЛ также выявлено 5 случаев кожной аллергии, а в группе НПВП — 1 случай астмы.

ДИСКУССИЯ

Недавний систематический обзор 19 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований дал основание предполагать, что некоторые ФПВЛ уменьшают выраженность ревматической боли (Ernst E., Chrubasik S., 2000). В 2 исследованиях, соответствующих требованиям клинической практики, установлено, что Ассаликс был более эффективен в облегчении остеоартрической боли, чем плацебо (Schmid B.M., 1998; Chrubasik S. et al., 2000). В 1 исследовании выявили отличие в эффективности между суточной дозой в 120 мг салицина и в 240 мг (Chrubasik S. et al., 2000). Зависящий от дозировки эффект также наблюдали в нерандомизированном открытом сравнении по безопасности и экономичности лечения Ассаликсом, предложенным ортопедом в рамках ограниченных бюджетом пациентов (Chrubasik S. et al., 2001). Авторы исследования подсчитали, что стоимость лечения при боли в нижней части спины может быть снижена путем включения экстракта коры ивы в общую стратегию лечения, а также путем уменьшения приверженности к более дорогостоящим традиционным методам терапии. Доказано, что разница не обязательно сохранялась, если ортопеды больше полагались на традиционные анальгетики и НПВП в их стратегии лечения, несмотря признанную разницу в цене с учетом возможности развития известных побочных явлений традиционных НПВП, неселективно ингибирующих ЦОГ-2. Применение селективных ЦОГ-2 ингибиторов, которые сейчас более широко распространены,

имеет цель избежать худших из этих побочных эффектов, но они намного дороже, чем неселективные НПВП. Поэтому было разумно взвесить, будет ли какая-то клиническая значимость разницы в эффективности между представителем ФПВЛ (Ассаликс) и представителем ЦОГ-2 селективным НПВП (рофекоксиб) при их применении в максимально эффективной дозировке. До сих пор нет никакой информации по эквивалентности дозировки между Ассаликсом и рофекоксибом. Сравнимые дозы, которые использовали в этом исследовании, являлись рекомендованными в существующих публикациях (Cannon G.W. et al., 2000; Chrubasik S. et al., 2000; 2001; Day R. et al., 2000).

Тем не менее, несмотря на это и несовершенство формы исследования, полученные результаты являются предварительными показательными относительно степени вероятной эквивалентности дозировки Ассаликса и рофекоксиба. Достоверной разницы не может быть выявлено в исследовании ($\alpha=0,05$) с 95% вероятностью определить разницу настолько маленькую, как 0,5 стандартного отклонения измерения основных показателей (α именно 10% в % Δ по модифицированному индексу Аруса). Несмотря на принятые предосторожности для выявления возможных недостатков, открытость исследования означает, что неэквивалентность может скрываться в возникновении влияния предубеждения пациентов и врачей о значимых недостатках двух сравниваемых методах лечения. Возможно существование незначительного различия между лечением, что может быть продемонстрировано при большем количестве наблюдений. Любое из таких маленьких различий, свидетельствующих в пользу рофекоксиба, следует рассматривать в свете разницы цены лечения.

В общей оценке эффективности пациентами 40% из них оценили результат лечения как умеренный или плохой. Данная оценка результата пациентами согласуется с полученными врачами результатами, а также с процентом улучшения общего болевого индекса и может иметь значение при использовании его в дальнейших исследованиях и, возможно, найдет свое объяснение в наличии неотчетчиков среди пациентов в следующем — ожидании определенного результата, уровне образования, социально-экономических группах и т.д., которые, возможно, адекватно не оценивались (учитывались). Количество пациентов, применяющих другие способы лечения, было незначительным и одинаковым в группах и не оказывало существенного влияния на результат лечения ФПВЛ ил НПВП.

Из предыдущих открытых нерандомизированных исследований частота побочных эффектов составляла 4% (ESCO Monographs). В проведенных исследованиях (Schmid B.M., 1998; Chrubasik S. et al., 2000; Chrubasik S. et al., 2001), а также в данном 15 из 520 пациентов (около 3%) страдали от кожных аллергических реакций (которые быстро прошли после прекращения лечения), а частота других побочных эффектов составила 11%. В плацебо-

контролируемых исследованиях (Chrubasik S. et al., 2000; Chrubasik S. et al., 2001) выявлено 20 (11%) побочных эффектов у 179 пациентов, принимавших экстракт коры ивы, по сравнению с 35 (32%) побочными эффектами у 109 пациентов, принимавших плацебо. Очевидна необхідність проведення досліджень з участієм нескількох тисяч пацієнтів для отримання даних относительно безопасности, а детальные постмаркетинговые исследования, одним из которых является это, — всего лишь разумное начало.

Если натуральный ингибитор ЦОГ-2 и синтетические ЦОГ-2 селективные НПВП могут действительно иметь схожую эффективность и безопасность, Ассаликс обладает в настоящее время преимуществом, имея стоимость более низкую, чем рофекоксиб. Между тем ситуация заслуживает более полного и тщательного исследования ввиду того, что недавно продемонстрировано (Chrubasik S. et al., in press), что стандартизированный экстракт коры ивы Ассаликс, в отличие от синтетических НПВП, является селективным ингибитором высвобождения ЦОГ-2 опосредованного выделения простагландина E₂ и подавляет высвобождение цитокинов в большей или меньшей степени — достаточно для того, чтобы воздействовать защитным образом на деструкцию хряща (Goldring M.B., 1999), что тоже свидетельствует о преимуществе в лечении экстракта коры ивы, дополнительного к его более низкой стоимости.

ЛИТЕРАТУРА

- Burton A.K., Waddell G.** (1998) Clinical guidelines in the management of low back pain. *Bailliere's Clin Rheumatol.*, 12: 17–35.
- Cannon G.W., Caldwell J.R., Holt P. et al.** (2000) Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Phase III Protocol 035 Study Group. *Arthritis Rheum.*, 43: 978–87.
- Chrubasik S., Fiebich B., Black A., Pollak S.** (in press) Treating low back pain with a Salix extract that inhibits COX-2 and the release of cytokines. *Eur. J. Anaest., Suppl.*
- Chrubasik S., Kunzel O., Black A., Conradt C., Kerschbaumer F.** (2001) Potential economic impact of using a proprietary willow bark extract in outpatient treatment of low back pain: an open non-randomized study. *Phytomedicine*, 8: 241–251.
- Chrubasik S., Eisenberg E., Balan E., Weinberger T., Conradt C.** (2000) Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. *Am. J. Med.*, 109: 9–14.
- Day R., Morrison B., Luza A. et al.** (2000) A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch. Intern. Med.*, 160: 1781–1787.
- Ernst E., Chrubasik S.** (2000) Phyto-anti-inflammatories. A systematic review of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, 26: 13–27.
- ESCOPE Monographs.** Salicis cortex. Exeter: ESCOP Monograph Binder. IISBN 1-901964-03-5.
- Goldring M.B.** (1999) The role of cytokines as inflammatory mediators in osteoarthritis: lessons from animal models. *Connect Tissue Res.*, 40: 1–11.
- Langman M.J., Jensen D.M., Watson D.J. et al.** (1999) Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *J. Am. Med. Ass.*, 282: 1929–1933.

Raskin J.B. (1999) Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *Am. J. Med.*, 106(5B): 3–12S.

Schmid B.M. (1998) Behandlung von Cox- und Gonarthrosen mit einem Trockenextrakt aus Salix purpurea and daphnoides. PhD thesis, University of Tübingen.

van Tulder M.W., Koes B.W., Bouter L.M. (1996) Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain. *Spine.*, 22: 2128–2156.

Whelton A. (1999) Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Physiologic foundations and clinical implications. *Am. J. Med.*, 106(5B): 13–24S.

ЛІКУВАННЯ БОЛЮ У НИЖНІЙ ДІЛЯНЦІ СПИНИ РОСЛИННИМИ ЧИ СИНТЕТИЧНИМИ ПРОТИРЕВМАТИЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ: РАНДОМІЗОВАНЕ КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ. ЕКСТРАКТ КОРИ ВЕРБИ ПРИ БОЛЮ В НИЖНІЙ ДІЛЯНЦІ СПИНИ

S. Chrubasik, O. Kunzel, A. Model, C. Conradt, A. Black

Резюме. Предмет дослідження: порівняти ефекти власного екстракту кори верби (Ассалікс) та селективного інгібітора (рофекоксиб) ферменту циклооксигенази (ЦОГ)-2.

Методи: відкрите рандомізоване постмаркетингове дослідження проведено в поліклінічних умовах за участю двох груп пацієнтів віком від 18 до 80 років з гострим болем у нижній ділянці спини протягом 6-місячного періоду.

Використовуючи рандомізований комп'ютером список, 114 пацієнтів включили до групи (група ФПЗЛ — фітопротизапальні ліки), які отримували добову дозу рослинного екстракту, що містить 240 мг саліцину, та ще 114 пацієнтів приймали 12,5 мг синтетичного інгібітора ЦОГ-2 рофекоксибу (група НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати). Дозування було підібране згідно з чинними рекомендаціям. За необхідності всім пацієнтам дозволялося застосування будь-якого додаткового традиційного лікування. Досліджувані показники: модифікований індекс Аруса, його компоненти болю та загальний індекс болю.

Результати: групи були добре підібрані. Після 4 тиж лікування індекс Аруса покращився на 20%, його больовою компонент — на 30% і загальний індекс болю — на 35%. Кількість пацієнтів, у яких біль минув повністю (бали за візуальною аналоговою шкалою <2), становила близько 20 осіб у кожній групі. Приблизно 60% пацієнтів у кожній групі добре сприйняли лікування (якщо оцінювати за покращенням ≥30% за загальним індексом болю порівняно з вихідними показниками). Покращання стану здоров'я також було одноставно оцінено лікарями та самими пацієнтами як результат ефективного лікування. Декілька пацієнтів обох груп також застосували додаткове традиційне лікування. Частка несприятливих результатів в обох групах була однаковою. Вартість терапії рофекоксибом на 40% вища, ніж Ассаліксом.

Висновки: достовірна різниця ефективності лікування між двома групами з вибраним дозуванням відсутня. Вартість лікування Ассаліксом нижча.

Ключові слова: біль у нижній ділянці спини, екстракт кори верби, інгібітор ЦОГ-2, рандомізоване контрольоване дослідження.

TREATMENT OF LOW BACK PAIN WITH A HERBAL OR SYNTHETIC ANTI-RHEUMATIC: A RANDOMIZED CONTROLLED STUDY. WILLOW BARK EXTRACT FOR LOW BACK PAIN

S. Chrubasik, O. Künzel, A. Model, C. Conradt, A. Black

Summary. Abstract Objectives. To compare the effects of a proprietary extract of willow bark (Assalix) and a selective inhibitor (rofecoxib) of the enzyme cyclo-oxygenase (COX)-2.

Methods. An open, randomized, post-marketing study was carried out in an out-patients clinic on two groups of patients aged 18 to 80 yr presenting over a 6-month period with acute exacerbations of low back pain. Using computer-generated random list, 114 patients were allocated to receive a daily dose of herbal extract containing 240 mg of salicin wPAID (phyto-anti-inflammatory drug) groupx and 114 were allocated to receive 12.5 mg of the synthetic COX-2 inhibitor rofecoxib NSAID

(non-steroidal anti-inflammatory drug) groupx. The doses were chosen according to existing recommendations. All patients were free to use whatever additional conventional treatments were thought necessary. The outcome measures were a modified Arhus index, its pain component and the Total Pain Index.

Results. Groups were well matched. After 4 weeks of treatment, the Arhus index had improved by about 20%, its pain component by about 30% and the Total Pain Index by about 35%. The number of pain-free patients (visual analogue scale score <2) was about 20 in each group. About 60% of the patients in each group responded well to the treatment (as judged by an improvement of <30% in the Total Pain Index relative to its baseline). The improvement was also reflected reasonably well in the physicians' and patients' judgements of the effectiveness of treatment, which were largely concordant. Few patients of either group resorted to the additional conventional treatment options. The incidence of adverse events was similar in the two groups. Treatment with rofecoxib was about 40% more expensive than that with Assalix.

Conclusion. There was no significant difference in effectiveness between the two treatments at the doses chosen. Treatment with Assalix was less expensive.

Key words: Low back pain, Willow bark, COX-2 inhibitor, Randomized controlled study.

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Магнитно-резонансная томография и скинтиграфия костей в дифференциальном диагнозе неклассифицированного артрита

Duer A., Ostergaard M., Horslev-Peterson K., Vallo J. (2007) Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in the differential diagnosis of unclassified arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 67: 48–51.

Цель данного исследования — изучить ценность магнитно-резонансной томографии (МРТ) кистей и скинтиграфии всего тела в клинической практике при проведении дифференциальной диагностики среди пациентов с неклассифицированным артритом.

Обследован 41 пациент с артритом (>2 припухших суставов на протяжении 6 мес), являющимся неклассифицированным артритом, несмотря на проведение традиционных клинических, биохимических и рентгенологических (кисти и стопы) исследований. Исключали пациентов, соответствующих критериям АКР для ревматоидного артрита (РА) или с эрозиями по данным рентгенологического исследования. У пациентов проводили МРТ с применением контраста в области лучезапястного или пястно-фаланговых суставов кистей с наличием наибольшей симптоматики, а также параллельно была проведена скинтиграфия костной тка-

ни всего тела. Двумя ревматологами принималось решение о предварительном диагнозе и пациентам назначалась соответствующая терапия. Окончательный диагноз устанавливался другим специалистом спустя 2 года.

Предварительными диагнозами после проведения МРТ и скинтиграфии костной ткани были: РА (n=13), остеоартроз (n=8), другие воспалительные заболевания (n=11), артралгия без воспалительного или дегенеративного источника (n=9). Спустя 2 года 11 из 13 пациентов с предварительным диагнозом РА стали соответствовать критериям АКР, тогда как у оставшихся 2 диагноз был пересмотрен (1 — в псориатический артрит (РФ-негативный+псориаз), 1 — в пользу неспецифического самолимитированного артрита). Ни один пациент с диагнозом не-РА спустя 2 года после первого осмотра не стал соответствовать критериям АКР. Наличие по результатам МРТ синовита, эрозий, скинтиграфической картины костной ткани типичной для РА имеют 100% специфичность в диагностике РА на протяжении 2-летнего периода наблюдения.

Таким образом, у пациентов с неклассифицированным артритом по результатам традиционных клинических, биохимических и рентгенологических методов обследования проведение МРТ и скинтиграфии позволило скорректировать диагноз в пользу РА или не-РА.