

Е.В. Прохоров
Н.А. Акимочкина

Донецкий национальный
медицинский университет
им. Максима Горького

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОПРЕПАРАТА АССАЛИКС В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ключевые слова:

ювенильный ревматоидный
артрит, нестероидные
противовоспалительные
препараты, Ассаликс.

Резюме. В статье представлены результаты изучения эффективности применения и профиля безопасности фитопрепарата Ассаликс у детей с суставной формой ювенильного ревматоидного артрита. Под наблюдением находились 39 пациентов в возрасте от 8 до 16 лет, распределенные на две группы: в основной (n=21) получали в комбинированной терапии нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (нимесулид или диклофенак натрия) в сочетании с Ассаликсом, в группе сравнения (n=18) получали НПВП в монотерапии. В результате наблюдения установлена высокая эффективность и безопасность фитопрепарата Ассаликса в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита.

ВСТУПЛЕНИЕ

Согласно современным представлениям ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) рассматривается как хроническое, системное заболевание с аутоиммунным механизмом развития, возникающее у детей в возрасте младше 16 лет, характерной чертой которого является прогрессирующий эрозивно-деструктивный полиартрит. ЮРА относится к наиболее распространенным (показатель распространенности в мире 0,05–0,6‰, в Украине — 0,4 на 1000 человек) ревматическим болезням детского возраста (Баранов А.А. (ред.), 2002; Лукьянова Е.М., Омельченко Л.И. (ред.), 2002; Прохоров Е.В., Волосовец А.П. (ред.), 2006).

Наряду с прогрессирующим течением, формированием эрозивно-деструктивного полиартрита заболевание характеризуется вовлечением в процесс жизненно важных органов и систем, развитием локального и генерализованного остеопороза, нередко резистентностью к традиционной терапии, ранней инвалидизацией детей и др. (Баранов А.А. (ред.), 2002; Лукьянова Е.М., Омельченко Л.И. (ред.), 2002).

Установлено, что на ранних стадиях ЮРА преобладает Т-клеточно-моноцито-макрофагальный механизм с цитокиновым каскадом реакций и развитием острого экссудативного типа воспаления. В то же время на поздних стадиях доминируют преимущественно аутономные, неиммунные механизмы, связанные с взаимодействием генетически измененных синовиоцитов с компонентами внеклеточного матрикса. В дальнейшем под действием провоспалительных цитокинов происходит пролиферация синовиоцитов, обуславливающая формирование паннуса с признаками опухолеподобного роста, который пенетрирует в

хрящ, субхондральную кость и связочный аппарат сустава (Баранов А.А. (ред.), 2002; Лукьянова Е.М., Омельченко Л.И. (ред.), 2002; Прохоров Е.В., Волосовец А.П. (ред.), 2006).

В соответствии с «Протоколами диагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей» (приказ МЗ № 362 от 19/07/2005) в дебюте ЮРА проводят активную, системную противовоспалительную, иммуноподавляющую терапию путем назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или в зависимости от активности и характера процесса — глюкокортикоидов.

В последние годы в лечении суставной формы ЮРА (СФ ЮРА) применяют как неселективные (диклофенак натрия), так и преимущественно селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (нимесулид), характеризующиеся противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим действием. Однако опыт отечественных и зарубежных ревматологов свидетельствует, что использование при суставной форме заболевания НПВП в виде монотерапии позволяет достичь подавления активности процесса только у 30–40% больных (Баранова А.А. (ред.), 2002; Прохоров Е.В., Волосовец А.П. (ред.), 2006). В этой связи закономерно возникает необходимость потенцирования противовоспалительного и иммуноподавляющего эффекта за счет препаратов, которые, с одной стороны, высокоэффективны, а с другой, — безопасны и хорошо переносятся. На сегодня в Украине опубликованы результаты клинической апробации фитопрепарата Ассаликс (немецкая фармацевтическая компания «Бионорика АГ»), обладающего вышеописанными характеристиками. Ассаликс назначали при ряде заболеваний опорно-двигательного аппарата

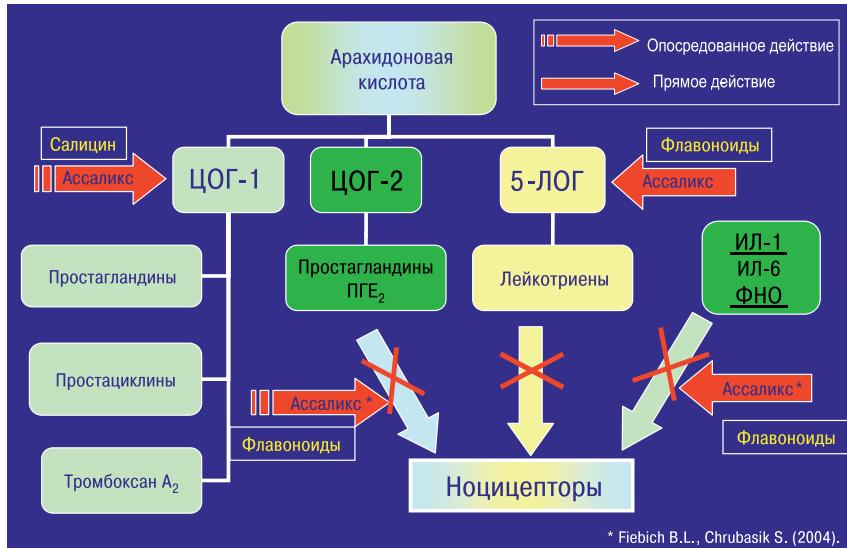


Рис. 1. Механизм действия Ассаликса

та у взрослых (Юрьев К.Л., 2005) и ревматических заболеваний у детей (Омельченко Л.И., Дудка И.В., 2007а; Омельченко Л.И., Дудка И.В., 2007б; Прохоров Е.В. и соавт., 2007). В частности, в работе Л.И. Омельченко и И.В. Дудки (2007а) отмечена достаточно высокая терапевтическая эффективность Ассаликса в комплексном лечении ревматизма, ЮРА и реактивных артритов наряду с его хорошей переносимостью.

Ассаликс представляет собой стандартизованный экстракт коры ивы (экстракт **BNO1455**), который верифицируют по содержанию основного активного компонента — салицина. Одна таблетка препарата содержит 393,24 мг сухого экстракта ивы с содержанием не менее 60 мг (15,2%) салицина. При этом салицин коры ивы содержится в виде природной, пролекарственной смеси неактивных гликозидов. В кишечнике салицин распадается на D-глюкозу и салигенин, который окисляется в крови и печени с образованием активной действующей салициловой кислоты. Однако, в отличие от ацетилсалициловой кислоты, экстракт коры ивы в фармакологически активной дозе не вызывает ulcerогенного действия на слизистую оболочку желудка.

В ряде исследовательских работ установлено, что противовоспалительный и анальгезирующий эффект препарата связан не только с действием салицина, но и других компонентов коры ивы (катехин, эриодиктил, нарингенин, танин и др.), обладающих способностью ингибировать липооксигеназу, гиалуронидазу и связывать свободные радикалы (Schmid B. et al., 2000; Krivoy N. et al., 2001; Brune K., 2004; Zennner-Weber M.A. 2004; Поворознюк В.В., Карасевская Т.А., 2005). Механизм действия препарата представлен на рис. 1.

Цель настоящего исследования — изучение эффективности применения и профиля безопасности фитопрепарата Ассаликс у детей с СФ ЮРА.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 39 пациентов в возрасте от 8 до 16 лет с СФ ЮРА. 20 (51,3%) боль-

ных поступили в клинику с проявлениями ранней, экссудативной фазы воспаления суставов, остальные (19–48,7%) — в сроки, соответствующие пролиферативно-экссудативной фазе поражения суставов. Моноартрит диагностирован у 6 (15,4%), олигоартрит — у 20 (51,3%), полиартрит — у 13 (33,3%) пациентов.

Учитывая цель исследования, связанную с оценкой эффективности противовоспалительного действия фитопрепарата Ассаликс, все пациенты методом случайной выборки были распределены на две группы. В основной группе был 21 пациент, получавший в составе противовоспалительной терапии НПВП (нимесулид или диклофенак натрия) в сочетании с Ассаликсом. Группу сравнения составили 18 пациентов, получавшие противовоспалительное лечение только в монотерапии НПВП. У всех обследованных наряду с общепринятым лабораторным исследованием (клинический анализ крови, показатели острой фазы воспаления: СРБ — С-реактивный белок, СК — сиаловые кислоты, ДАП — дифениламиновая проба, серомукоид) изучали активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 — интерлейкин-6, ФНО (фактор некроза опухоли)-α), а также содержание ПТГ E₂ — простагландина E₂. Контрольную группу составили 23 здоровых сверстника.

Первое исследование проводили при поступлении больных в клинику до начала лечения, второе — через 3 нед на фоне проводимой терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом клинической оценки активности суставного синдрома (артрит, утренняя скованность, интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале) и результатов лабораторных, в том числе иммунологических исследований, у 9 (23,1%) больных установлена I (минимальная) степень активности, у 30 (76,9%) — II (средняя) степень активности. Исходные показатели активности суставного синдрома у обследованных больных представлены в табл. 1. Показатели, характеризующие биологическую активность процесса, свидетельство-

вали о преимущественно средней ее степени. Пациентов с ЮРА III степени активности ввиду иного характера и объема терапии в исследование не включали.

В результате анализа показателей, отражающих активность суставных проявлений у обследованных пациентов, выяснилось, что в обеих группах их средние значения оказались примерно одинаковыми, статистически достоверно отличающиеся от соответствующих показателей контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1
Исходные показатели, характеризующие активность суставного синдрома у обследованных больных

Показатель	Группа		
	конт-рольная (n=23)	основная (n=21)	сравнения (n=18)
Утренняя скованность, мин	—	23,8±4,2*	22,3±4,6*
Суставной индекс Ричи, баллов	—	18,6±3,3*	17,9±3,6*
Индекс болезненности, баллов	—	4,1±0,4*	4,0±0,6*
Индекс припухлости, баллов	—	7,6±1,4*	7,8±1,5*

В табл. 1 и 2: *отличие от соответствующего показателя контрольной группы статистически существенно (p<0,05).

Равным образом подобные тенденции установлены в обеих группах больных при изучении показателей, характеризующих биологическую активность ревматоидного процесса (табл. 2).

Выраженность у обследованных больных острого суставного синдрома наряду с показателями, отражающими активность процесса, определили показания для назначения быстродействующей системной противовоспалительной терапии, а установленные в обеих группах пациентов примерно равные значения клинической и лабораторной активности позволили оценить эффективность различных вариантов лечения.

Таблица 2
Исходные показатели биологической активности процесса у обследованных больных

Показатель	Группа		
	контроль-ная (n=23)	основная (n=21)	сравнения (n=18)
СОЭ, мм/ч	6,1±0,2	23,8±3,6*	22,9±3,2*
СРБ, баллов	—	2,3±0,8*	2,4±0,6*
Серомукоид, ед.	1,7±0,3	3,6±0,8*	3,7±0,4*
СК, ммоль/л	174,0±14,3	326,0±22,4*	329,1±23,5*
ДАП, ед.	0,16±0,07	0,42±0,07*	0,45±0,05*
ИЛ-6, пг/мл	8,27±1,14	52,3±4,48*	53,2±4,42*
ФНО-α, пг/мл	—	44,3±5,3*	43,9±4,7*
ПТГ E ₂ , нг/мл	0,22±0,04	1,08±0,03*	1,10±0,02*

НПВП (нимесулид или диклофенак натрия) назначали в дозировках, зависящих от возраста, а фитопрепарат Ассаликс — из расчета 1–2 драже (в зависимости от интенсивности болевого синдрома) 2 раза в сутки на протяжении 8 нед.

На фоне проводимой терапии отчетливое клиническое улучшение (обратное развитие проявлений суставного синдрома) отмечено в обеих группах больных. Однако если улучшение наступило (в среднем к концу 2-й недели — 13,4±2,5 койкодней) у всех пациентов основной группы, получающих Ассаликс (рис. 2), то среди больных группы

сравнения к этому же времени подобный результат получен только у 8 (44,4%) детей.

В этой связи выявленная положительная динамика у больных основной группы определила возможность отмены НПВП уже через 2 нед лечения и продолжения терапии Ассаликсом, при необходимости в сочетании с одним из базисных препаратов.

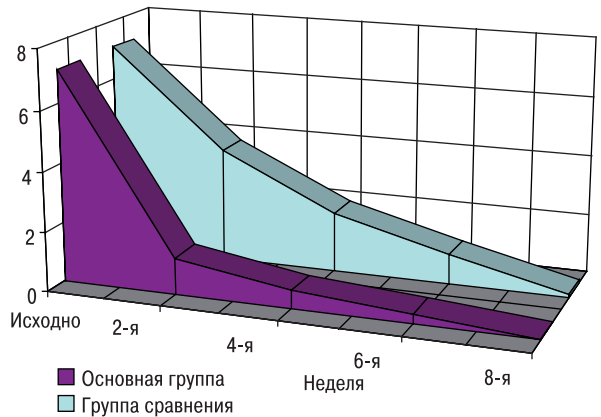


Рис. 2. Интегральная оценка динамики активности суставного синдрома у больных в зависимости от характера терапии

Выполненное второе лабораторное исследование (контроль через 3 нед) свидетельствовало о позитивной динамике основной группы пациентов, получавших Ассаликс в сочетании с НПВП, выражающейся в отчетливом снижении острофазовых показателей, провоспалительных цитокинов и ПТГ E₂. Полученные данные уже не отличались от средних величин соответствующих показателей у детей контрольной группы (табл. 3).

Напротив, среди больных, получающих монотерапию НПВП, через 3 нед лечения отмечали только тенденцию к нормализации показателей острой фазы воспаления, а средние величины противовоспалительных цитокинов и ПТГ E₂ еще оставались повышенными (p<0,05).

При изучении профиля безопасности терапии выяснилось, что у 3 пациентов (16,7%) группы сравнения, применявших диклофенак натрия, к концу 2-й недели отмечали разнообразные диспептические расстройства, ввиду чего им назначили нимесулид. Какого-либо побочного действия фитопрепарата Ассаликс на пациентов основной группы не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. Активная стадия СФ ЮРА наряду с проявлениями острого суставного синдрома сопровождается такими выраженными признаками активности процесса, как повышение показателей острой фазы воспаления, СОЭ, содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α) и ПТГ E₂.

2. Результаты клинико-лабораторных исследований свидетельствуют о том, что сочетанное применение в качестве активной противовоспалительной терапии СФ ЮРА фитопрепарата Ассаликс и НПВП (препараты нимесулида или диклофенака натрия), в отличие от монотерапии НПВП, позволяет в

Динамика показателей биологической активности процесса у больных в зависимости от характера терапии через 3 нед

Показатель	Группа контроля (n=23)	Основная группа (НПВП + Ассаликс) (n=21)		Группа сравнения (НПВП) (n=18)	
		в начале лечения	через 3 нед лечения	в начале лечения	через 3 нед лечения
СОЭ, мм/ч	6,1±0,2	23,8±3,6*	13,6±1,3	22,9±3,2*	18,6±1,7*
СРБ, баллов	—	2,3±0,8*	0,6±0,1*	2,4±0,6*	1,1±0,04*
Серомукоид, ед.	1,7±0,3	3,6±0,8*	1,7±0,4	3,7±0,4*	2,8±0,4
СК, ммоль/л	174,0±14,3	326,0±22,4*	180±16,9	329,1±23,5*	216±14,8
ДАП, ед.	0,16±0,07	0,42±0,07*	0,18±0,04	0,45±0,05*	0,30±0,05
ИН-6, пг/мл	8,27±1,14	52,3±4,48*	10,6±1,2**	53,2±4,42*	30,7±2,86*
ФНО-α, пг/мл	—	44,3±5,3*	5,7±0,8**	43,9±4,7*	28,6±2,01*
ПТГ E2, нг/мл	0,22±0,04	1,08±0,03*	0,32±0,03**	1,10±0,02*	0,89±0,05*

*Отличие от соответствующего показателя контрольной группы статистически существенно ($p < 0,05$); **отличие от соответствующего показателя группы сравнения статистически существенно ($p < 0,05$).

более короткие сроки устранить проявления острой экссудативной фазы суставного синдрома.

3. Применение фитопрепарата Ассаликс в комплексе терапии СФ ЮРА следует признать высокоэффективным и более безопасным лечением, поскольку позволяет существенно уменьшить курсовую дозу НПВП и таким образом предупредить развитие побочных действий.

ЛИТЕРАТУРА

Баранов А.А. (ред.) (2002) Детская ревматология: Ручов. для врачей. Медицина, Москва, 336 с.

Лукьянова Е.М., Омельченко Л.И. (ред.) (2002) Ревматоидный артрит у детей. Книга плюс, Киев, 176 с.

Омельченко Л.И., Дудка И.В. (2007a) Клиническая оценка терапевтической эффективности фитопрепарата «Ассаликс» у детей с суставным синдромом. Матер. VI Всеукр. науч.-практ. конференции «Актуальні питання дитячої кардіоревматології», Євпаторія, с. 123–124.

Омельченко Л.И., Дудка И.В. (2007b) Фитопрепарат Ассаликс в комплексной терапии суставного синдрома у детей. Совр. педиатрия, 3: 123–128.

Поворознюк В.В., Карасевская Т.А. (2005) Изучение эффективности препарата Ассаликс в лечение хронической боли в спине у больных остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника. Здоров'я України, 20, с. 1.

Прохоров Е.В., Воловцев А.П. (ред.) (2006) Ревматология детского возраста. Регина, Донецк, 134 с.

Прохоров Е.В., Челпан Л.Л., Островский И.М. и др. (2007) Оптимизация противовоспалительной терапии суставной формы ЮРА. Матер. VI Всеукр. науч.-практ. конференции «Актуальні питання дитячої кардіоревматології», Євпаторія, с. 125.

Юрьев К.Л. (2005) Новый противовоспалительный фитопрепарат Ассаликс: «назад в будущее». Укр. мед. часопис., 4: 113–131.

Brune K. (2004) Safety of anti-inflammatory treatment: new ways of thinking. Rheumatology, 43: 16–20.

Krivoy N., Pavlotzky E., Chrubasis S et al. (2001) Effect of salicis cortex extract on human platelet aggregation. Planta Med., 67(3): 209–212.

Schmid B., Ludtke R., Selbmann H. et al. (2000) Effectiveness and tolerance of standardized willow bark extract in arthrosis patients. Randomized, placebo-controlled double-blind study. Rheumatol., 59(5): 314–320.

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

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОПРЕПАРАТУ АССАЛІКС У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Є.В. Прохоров, Н.А. Акимочкина

Резюме. У статті наведено результати вивчення ефективності застосування і профілю безпеки фітопрепарату Ассалікс у дітей із суглобовою формою ювенільного ревматоїдного артриту. Під спостереженням перебували 39 пацієнтів віком від 8 до 16 років, розподілені на 2 групи: в основній (n=21) отримували у комбінованій терапії нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП — німесулід або диклофенак натрію) в поєднанні з Ассаліксом, у групі порівняння (n=18) отримували НПЗП у монотерапії. В результаті спостереження встановлена висока ефективність та безпека фітопрепарату Ассаліксу в комплексній терапії ювенільного ревматоїдного артриту.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, нестероїдні протизапальні препарати, Ассалікс.

THE EFFICACY OF PHYTOPREPARATION ASSALIX IN THE JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS COMPLEX MANAGEMENT

E. V. Prohorov, N. A. Akimochkina

Summary. The results of efficacy and safety profile investigation of phytopreparation Assalix in children with articular form of rheumatoid arthritis are presented in the article. 39 patients were enrolled in the study and divided in two groups: the main group (n=21) received nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nimesulidum or sodium diclofenac) together with Assalix. The group of comparison (n=18) received only NSAIDs as a monotherapy. We determine the high efficacy and safety of phytopreparation Assalix in the complex management of juvenile rheumatoid arthritis.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Assalix.