

БАЛЬЗАМ “МЕРЦАНА-АРТРОВИТ СОГРЕВАЮЩИЙ” — ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

*Е.С. Цветкова, Л.Н. Денисов, Д.А. Гукасян, Е.Л. Шахраманова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Резюме

Цель. Оценить эффективность, местную и системную переносимость бальзама “Мерцана-Артровит согревающий”, в состав которого входят меилникотинат, эфирное масло мяты, эвкалипта, пропиленгликолевый экстракт эвкалипта, липы, крапивы, девясила, полыни горькой, пижмы и терпентинное масло, при остеоартрозе коленных суставов (ОАКС).

Материал и методы. В двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное 2-нед. исследование включены 60 пациентов. Основная группа (30 больных) применяла 5 мл бальзама дважды в день, утром и вечером, на оцениваемый коленный сустав. Группа сравнения (30 пациентов) получала плацебо, в состав которого входили только компоненты наполнителя. Основная и контрольная группы были сопоставимы по демографическим и клиническим параметрам. Критерии включения: возраст от 40 до 70 лет, интенсивность боли в “целевом” суставе ≥ 40 мм по ВАШ, I-III рентгенологическая стадия по K-L, индекс Лекена 4-10 баллов, прием НПВП 30 дней за предшествующие 3 мес, отсутствие показаний для внутрисуставного введения глюкокортикоидов, клинически значимых нарушений функции внутренних органов и повреждений кожного покрова области коленного сустава. Клиническая эффективность и переносимость оценивалась в динамике по индексу WOMAC, боли при ходьбе и в покое, времени прохождения больными 15 м, проводилась суммарная оценка эффективности (раздельно врачом и больным), определялись частота и характер нежелательных явлений.

Результаты. Локальное применение бальзама привело к статистически достоверному уменьшению суммарного индекса WOMAC ($p=0,008$), боли при ходьбе ($p<0,001$), и в покое ($p<0,005$), что свидетельствует о наличии у препарата анальгетического эффекта, достаточного для улучшения функциональной активности больных ОАКС. Суммарная оценка эффективности была достоверно выше в основной группе (точный тест Фишера $p<0,005$). При применении плацебо ни один из параметров оценки эффективности достоверно не изменялся. В обеих группах нежелательных явлений не зарегистрировано. Полученные результаты позволяют рекомендовать данный бальзам в качестве средства локальной терапии ОАКС.

Ключевые слова: *остеоартроз коленных суставов, плацебо-контролируемое двойное слепое испытание, бальзам “Мерцана-Артровит согревающий”*

Первичный остеоартроз (ОА) — наиболее распространенное ревматическое заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются суставная хрящ, субхондральная кость, связки, капсула, синовиальная оболочка, периартикулярные мышцы и сухожилия. Коленный сустав рассматривается как целостный орган, т.е. как группа специализированных клеток, которые совместно функционируют, выполняя общую задачу — обеспечение стабильности и подвижности. Основными

клиническими проявлениями остеоартроза коленных суставов (ОАКС) являются хроническая боль различной интенсивности и ограничение подвижности, что значительно ухудшает качество жизни пациентов. ОАКС коррелирует с возрастом, что создает особую проблему при выборе методов лечения, т.к. необходимо избежать обострения сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных.

Цель фармакотерапии заключается в минимизации основных клинических проявлений ОАКС, улучшении качества жизни, чему способствует назначение безопасных для больного лекарственных средств. В ревматологической практике

достаточно часто применяются так называемые мягкие лекарственные формы в виде локальной терапии (мази, кремы, гели, бальзамы) [1, 3, 6-10, 13]. Особый интерес представляют средства для наружного применения, содержащие комплекс химических и растительных компонентов, позволяющих достичь клинического эффекта.

Исследования в области фармакотерапии ОА направлены на установление доказательств симптоматического эффекта лекарственных средств.

К моменту начала работы не было проведено ни одного контролируемого исследования сравнительной с плацебо эффективности бальзама "Мерцана-Артровит согревающий", в состав которого входят метилникотинат, эфирное масло мяты, эвкалипта, пропиленгликолевый экстракт эвкалипта, липы, крапивы, девясила, полыни горькой, пижмы и терпентинное масло. В состав наполнителя входят акрилатпальмет-25 сополимер, триэтаноламин, гермабен II, ПЭГ-7 глицерин кокоат, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло и вода. Основные свойства компонентов бальзама были изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. В частности, установлено, что метилникотинат, терпентинное и эвкалиптовое масла улучшают местную микроциркуляцию, уменьшают отек и воспалительную инфильтрацию тканей.

Эфирные масла мяты, крапивы, липы, девясила и полыни обладают противовоспалительным действием и способностью влиять на чувствительность кожных рецепторов, что способствует уменьшению болевых ощущений [3-5, 11-16]. Локальное назначение экстракта крапивы экспериментальным животным вызывало аналгезию, сопоставимую с лидокаином. Системное применение в течение 21 дня экстракта крапивы добровольцами и больными ОА приводило к снижению уровня провоспалительных цитокинов и повышению содержания интерлейкина-6. В пилотном исследовании сравнительной эффективности отвара крапивы + 50 мг диклофенака [(20 больных ревматоидным артритом (РА)] выявлено равное по степени выраженности влияние на боль, утреннюю скованность, общую оценку эффекта лечения больным и врачом, уровень СРБ [12, 14, 15].

В связи с изложенным особый интерес представляла оценка клинической эффективности и переносимости бальзама "Мерцана-Артровит согревающий" при 2 недельном локальном применении у амбулаторных больных ОАКС в условиях рандомизированного двойного слепого исследования в сравнении с плацебо, содержащего только компоненты наполнителя.

Материал и методы

В двойное слепое рандомизированное 2-недельное проспективное исследование было включено 60 пациентов обоего пола с ОАКС. Средний возраст больных — $59,9 \pm 10,1$ лет. Индекс массы тела в сред-

нем составил $30,3 \pm 6,3$ кг/м², причем 81,3% больных имели избыточную массу тела. Длительности ОАКС у 71,1% больных была менее 12 мес. В целом по группе сопутствующие болезни отмечены у 48 больных, из них у 33 — артериальная гипертензия, у 7 хронические заболевания ЖКТ. Критериями включения в исследование являлись подписанное пациентом информированное согласие, возраст от 45 до 70 лет, интенсивность боли в анализируемом (так называемом целевом) суставе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), продолжительность утренней скованности < 30 мин, I-III рентгенологическая стадия ОАКС по Kellgren-Lawrence, индекс Лекена от 4 до 10 баллов, прием НПВП в течение 30 дней за предшествующие 3 мес, адекватная стабильная терапия сопутствующих заболеваний, отсутствие указаний на непереносимость компонентов бальзама, в том числе наполнителя. В исследование не включались пациенты, получавшие глюкокортикоиды внутрисуставно < 4 нед до начала исследования и имевшие показания для введения глюкокортикоидов на момент первичного осмотра. Противопоказаниями для включения больных в исследование являлись IV рентгенологическая стадия ОА, любые хирургические вмешательства (в анамнезе) на коленном суставе, наличие иных ревматических болезней (в том числе РА, системной красной волчанки и др.), применение иных методов локальной терапии, наличие повреждений кожного покрова области коленного сустава.

В процессе исследования оценивались следующие параметры: боль при ходьбе и в покое (мм по ВАШ); суммарный индекс WOMAC (Western Ontario end McMaster Universities Osteoarthritis Index — мм); время прохождения 15 м/сек; суммарная оценка эффективности лечения отдельно больным и врачом (улучшение или отсутствие эффекта); частота и характер нежелательных явлений. Проведен сравнительный анализ сопоставимости основной и контрольной групп по демографическим и исходным характеристикам. Для выявления достоверности снижения контролируемых показателей использовался двусторонний t-тест для независимых переменных отдельно для обеих групп.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1, по 30 больных в каждой группе. 5 мл бальзама или плацебо наносили дважды в день, утром и вечером, на оцениваемый коленный сустав и втирали легкими массирующими движениями. Длительность лечения — 2 нед.

По основным демографическим, клиническим характеристикам и выраженности суставного синдрома группы пациентов были сопоставимы (табл.1).

Результаты и обсуждение

В данном исследовании локальное применение бальзама "Мерцана-Артровит согревающий" при-

Таблица 1

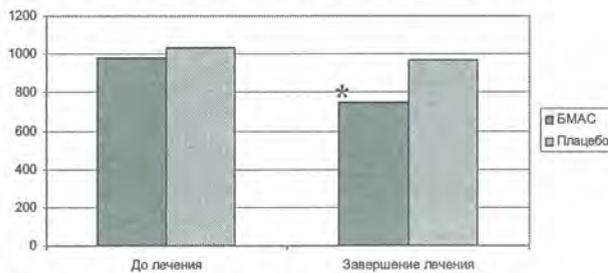
**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ
ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП**

ПОКАЗАТЕЛЬ	Мерцана-Артровит (M±50), n=30	Плацебо (M±50), n=30	t-value
			P
Возраст (годы)	61,3±10,5	58,2±9,5	1,162 0,248
Длительность ОАКС (годы)	0,60±1,3	1,9±6,1	1,1822 0,2420
Индекс WOMAC (мм)	977,9±306,1	1033,2±290,8	0,6985 0,487
Индекс Лекена (баллы)	9,8±2,4	9,63±2,2	0,3488 0,7285
Время прохождения 15м (сек)	18,37±3,9	18,8±3,8	0,4289 0,6695
Индекс массы тела (кг/м2)	30,7±6,07	29,9±6,8	0,4524 0,6112

вело к статистически достоверному ($t=2,7$; $p=0,008$) уменьшению суммарного индекса WOMAC (рис. 1). Достоверных различий суммарного индекса WOMAC до и после применения плацебо не отмечено.

Рисунок 1

**ДИНАМИКА СУММАРНОГО ИНДЕКСА WOMAC В
ПРОЦЕССЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (ММ, ВАШ)**

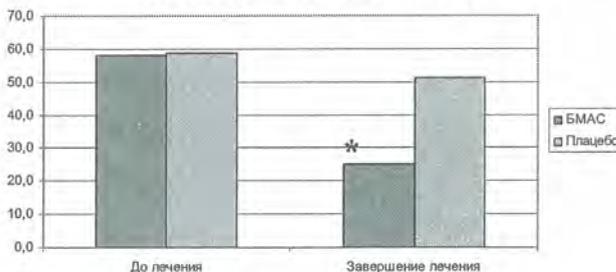


* Различия достоверны

Выявлено достоверное уменьшение боли при ходьбе ($p<0,001$, рис. 2) и боли в покое ($p<0,005$, рис. 3) при локальном применении бальзама, в отличие от плацебо ($p>0,05$), что косвенно подтверждает наличие противовоспалительных свойств бальзама.

Рисунок 2

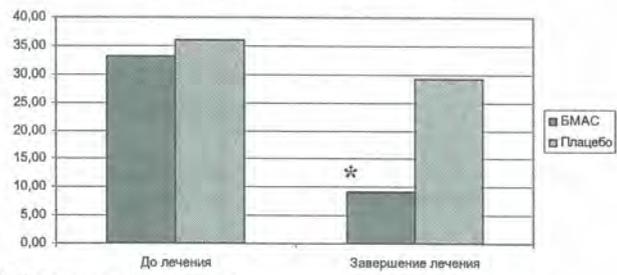
**ДИНАМИКА БОЛИ ПРИ ХОДЬБЕ В ПРОЦЕССЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ (ММ, ВАШ)**



* Различия достоверны

**ДИНАМИКА БОЛИ В ПОКОЕ В ПРОЦЕССЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ (ММ, ВАШ)**

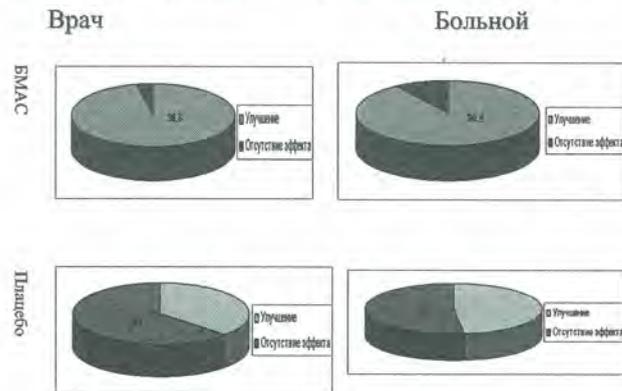
Рисунок 3



* Различия достоверны

СУММАРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Рисунок 4



Достоверное уменьшение суммарного индекса WOMAC, позволяющего оценить влияние терапии на боль, скованность и функциональную активность больных, свидетельствует о том, что бальзам “Мерцана-Артровит согревающий” обладает достаточным для улучшения функциональных возможностей анальгетическим действием.

Статистически значимых различий при оценке времени прохождения 15 м не выявлено, однако тенденция к уменьшению данного показателя была более отчетливой в основной группе (с $18,4 \pm 3,4$ до $16,6 \pm 3,4$ сек) по сравнению с плацебо (с $18,8 \pm 3,8$ до $17,8 \pm 3,7$ сек).

Суммарная оценка эффективности локальной терапии была достоверно выше (точный тест Фишера – $p<0,005$) в основной группе (рис. 4).

В процессе исследования локальных или системных нежелательных явлений не зарегистрировано.

Полученные результаты двойного слепого рандомизированного сравнительного исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности и очень хорошей переносимости бальзама “Мерцана-Артровит согревающий”. Доказанный анальгетический эффект препарата и его способность улучшить функциональную активность больных позволяют рекомендовать данный бальзам в качестве средства локальной терапии ОАКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Локальная терапия остеоартроза. Научно-практич. ревматол., 2006, 2, 22-30.
2. Балабанова Р.М., Запрягаева М.Е. Финалгель – новая лекарственная форма пироксикама для локальной терапии. РМЖ, 2002, 10, 329-330.
3. Денисов Л.Н., Фоломеева О.М., Бадюкин И.В. и соавт. Эффективность и переносимость Артровита у больных остеоартрозом. РМЖ, 2006, 14, 8, 637-640.
4. Денисов Л.Н., Прозоровская З.А., Иванова О.Н., Сороцкая В.Н. Повышает ли комбинация нестероидных противовоспалительных препаратов и ментола эффективность локальной терапии? Научно-практич. ревматол., 2006, 1, 34-39.
5. Лекарственные растения. Высшая школа. М., 1993. 315 с.
6. Муравьев Ю.В. Фастум-гель в локальной терапии больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. Клинич. ревматол., 1997, 4, 33-35.
7. Насонова В.А., Муравьев Ю.В., Денисов Л.Н. Локальная терапия при остеоартрозе и ревматоидном артрите. Врач, 1995, 10, 19-20.
8. Федина Т.П., Гришаева Т.П., Шекшина Е.В., Балабанова Р.М. Опыт клинического применения геля “Диклоран-плюс” в комплексной терапии ревматических болезней. РМЖ, 2004, 12, 20, 1156-1158.
9. Цветкова Е.С., Алекберова З.С., Балабанова Р.М. и соавт. Многоцентровая оценка эффективности и переносимости локальной терапии кремом “Долгит” у больных остеоартрозом. Тер. архив, 1995, 6, 48-50.
10. Чичасова Н.В. Локальная терапия хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. РМЖ, 2001, 9, 7-8, 286-288.
11. Brain K.R., Green D.M., Dykes P.J. et al. The role of menthol in skin penetration from topical formulations of ibuprofen 5% in vitro. Skin Pharmacol. Physiol., 2006, 19, 1, 17-21.
12. Churbasik S., Endelein W., Bauer R., Grabner W. Evidence for antirheumatic effectiveness of stewed *Herba utricae dioicae* in acute arthritis: a pilot study. Phytomedicine, 1997, 4, 105-108.
13. Mason L., Moore R.A., Derry S. et al. Systematic review of topical for treatment of chronic pain. BMJ, 1998, 316, 333-338.
14. Obertreis B., Teucher T., Behnke B., Schimitz H. Pharmakologische Effekte des *Utrica dioica*-Blattextraktes IDS-23. In: Rheumatherapie mit Phytopharmaka., Eds. S. Churbasik, D. Loew, Hippokartes-Verlag Stuttgart. 1997, 90-96.
15. Ramm S., Hansen C. Brennesselblätter-Extract: Wirksam und verträglich bei Arthrose- und rheumatoider Arthritis. In: Rheumatotherapie mit Phytopharmaka. Eds. S. Churbasic, M. Wink, Hippokartes-Verlag Stuttgart. 1997, 97-106.
16. Yano T., Kanetake T., Saita M., Node K. Effect of L-menthol and dl-camphor on the penetration and hydrolysis of methylsalicylate in hairless mouse skin. J. Pharmacology, 1991, 14, 663-669.

Поступила 10.09.07

Abstract

E.S. Tsvetkova, L.N. Denisov, D.A. Gukasyan, E.L. Shahramanova
Balsam "Mercana-Artrovit warming" – efficacy and tolerability in knee osteoarthritis

Objective. To assess efficacy, local and systemic tolerability of balsam "Mercana-Artrovit warming" (BMAW) containing methylnicotinat, mint and eucalyptus ethereal oils, propylene glycol extracts of eucalyptus, linden, nettle, elecampane, common wormwood, tansy, turpentine oil in knee osteoarthritis (KOA)

Material and methods. 60 pts were included in a two-week double blind placebo controlled randomized study. BMAW 5 ml was administered in 30 pts (the main group) twice a day (in the morning and in the evening) on the target knee joint. 30 pts of control group received placebo containing only components of stuff. Demographic and clinical parameters in the main and the control groups were comparable. Inclusion criteria: age from 40 to 70 years, pain intensity in the target joint at least 40 mm on VAS, I-III radiological stage according to Kellgren, Lequesne score 4-10, treatment with NSAIDs during the previous 3 months. Exclusion criteria: indications for intra-articular glucocorticoid injection, clinically significant disturbances of internal organs function and skin damages in the region of knee joint. Clinical efficacy was assessed by WOMAC index, pain at movement and at rest, time of 15 meters walking, general assessment of efficacy (separately by the pt and by the doctor). Frequency and character of adverse events was registered.

Results. Local BMAW administration provided statistically significant decrease of WOMAC summated score ($p=0,008$), pain at movement ($p<0,001$) and at rest ($p<0,005$). So analgesic effect of the drug is sufficient for improvement of functional activity of pts with KOA. General efficacy assessment was significantly higher in the main group (Fisher exact test, $p<0,005$). Placebo did not significantly change efficacy measures. Adverse events were absent in both groups.

Conclusion. The results of the study allows to recommend BMAW for local therapy of KOA.

Key words: *Knee osteoarthritis, placebo controlled double blind study, balsam "Mercana-Artrovit warming"*