

Використання мартинії запашної (Harpagophytum procumbens) в ревматології: погляд крізь призму коморбідності (Огляд літератури)

О.І. Волошин¹, С.І. Сміян², Л.О. Волошина¹, С.С. Горевич¹

¹Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, м. Чернівці

²Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль

Мета дослідження: висвітлення наукових здобутків з використання мартинії запашної у хворих на остеоартрит (ОА) та інші ревматичні захворювання, у тому числі в аспекті властивих цій патології коморбідних процесів.

Матеріали та методи. Здійснено науковий пошук у друкованих та електронних виданнях, пошукових наукових базах, Державному реєстрі лікарських засобів України із застосуванням методів аналізу, порівняння й узагальнення інформаційних даних, а також наведені результати власних початкових досліджень ефективності мартинії запашної у хворих на ОА з явищами коморбідних процесів.

Результати. Матеріали наукових досліджень, проведених в різних країнах світу, свідчать, що екстракт мартинії запашної чинить багатогранну лікувальну дію у хворих на ОА. Зроблено акцент на нещодавно виявлені інші властивості цієї рослини, а саме: гіпотензивне, кардіотонічне, дезагрегантне, гіпоглікемічне, жовчогінне, покращення діяльності системи травлення і нирок.

Зазначені властивості мартинії запашної важливі в аспекті можливого сприятливого впливу на коморбідні захворювання серцево-судинної, травної, сечостатевої систем та цукрового діабету, що фіксують у хворих на ОА та інші ревматичні недуги. Вбачається подальша перспектива поглиблених клінічних досліджень у цьому напрямку, що відповідає основним положенням «Стратегії Всесвітньої організації охорони здоров'я в галузі народної медицини на 2014–2023 рр».

Заключення. Препарати кореня мартинії запашної (Harpagophytum procumbens) володіють багатограним механізмом дії, ефективні і безпечні у лікуванні хворих на остеоартрит (ОА), артрити, біль легкого та помірного ступеня різного походження. Надбання народної медицини та новітні дослідження особливостей дії екстрактів кореня мартинії запашної на метаболізм та інші органи і системи передбачають перспективи позитивного впливу на коморбідні захворювання при ОА та покращення загальних результатів лікування таких хворих, в чому і полягають перспективи подальших досліджень.

Ключові слова: мартинія запашна, ревматичні хвороби, коморбідні захворювання, перспективи застосування.

The Use of Harpagophytum Procumbens (Martynia Fragrans) in Rheumatology: a Look through the Prism of Comorbidity (Literature Review)

O.I. Voloshyn, S.I. Smiyan, L.O. Voloshyna, S.S. Horevych

The objective: is to highlight the scientific achievements of the use of Harpagophytum procumbens in patients with osteoarthritis and other rheumatic diseases, including the aspect of comorbid processes inherent in this pathology.

Materials and methods. The authors conducted a research in printed and electronic publications, science research bases, the State Register of Medicinal Products of Ukraine using methods of analysis, comparison and synthesis of information data, as well as the results of their own initial studies of the efficacy of Harpagophytum procumbens in patients with osteoarthritis with phenomena comorbid processes.

Results. Materials of scientific researches carried out in different countries of the world testify that the extract of Martynia Fragrans has a multifaceted therapeutic effect of patients with osteoarthritis and age-old comorbid processes due to the properties of this plant like hypotensive, cardiotonic, disaggregant, hypoglycemic, choleric, which improves the digestive system and kidneys qualities.

The indicated properties of drugs with Martynia Fragrans are important in terms of a possible beneficial effect on comorbid diseases of the cardiovascular, digestive, genitourinary systems and diabetes mellitus, which occur in patients with osteoarthritis. A further prospect of clinical research in this direction is presented, which will be in line with the main principles of the «Strategy of the World Health Organization in the field of traditional medicine for 2014–2023».

Conclusions. Preparations of Martynia (Harpagophytum procumbens) root have a multifaceted mechanism of action and are effective and safe in the treatment of patients with osteoarthritis, arthritis, mild and moderate pains. Achievements of traditional medicine and the latest studies of the effects of the extracts of Martynia Fragrans on metabolism, other organs and systems provide prospects for their positive impact on comorbid diseases in osteoarthritis and improve the overall results of treatment of such patients, being the prospects for further research.

Keywords: Martynia Fragrans, rheumatic diseases, comorbid processes, prospects of application.

Использование мартинии душистой (Harpagophytum procumbens) в ревматологии: взгляд сквозь призму коморбидности (Обзор литературы)

А.И. Волошин, С.И. Смиян, Л.А. Волошина, С.С. Горевич

Цель исследования: освещение научных достижений по использованию мартинии душистой у больных остеоартритом (ОА) и другими ревматическими заболеваниями, в том числе в аспекте свойственных этой патологии коморбидных процессов.

Материалы и методы. Осуществлен научный поиск в печатных и электронных изданиях, поисковых научных базах, Государственном реестре лекарственных средств Украины с применением методов анализа, сравнения и обобщения информационных данных, а также приведены результаты собственных начальных исследований эффективности мартинии душистой у больных ОА с явлениями коморбидных процессов.

Результати. Матеріали наукових досліджень, проведених в різних країнах світу, свідчать про те, що екстракт мартинії душистої має багатогранні лікувальні властивості у хворих на остеоартрит. Зроблено акцент на недавно виявлені інші властивості цього рослини, а саме: гіпотензивні, кардіотонічні, дезагрегантні, гіпоглікемічні, желчогонні, покращуючі функції травної системи та нирок.

Вказані властивості засвідчують важливість мартинії душистої в аспекті можливого сприятливого впливу на коморбідні захворювання серцево-судинної, травної, сечовидільної систем та цукрового діабету, які зустрічаються у хворих на остеоартрит та інших ревматичних захворюваннях. Представляється перспектива поглиблених клінічних досліджень в цьому напрямку, що відповідає основним положенням «Стратегії Всесвітньої організації охорони здоров'я в області народної медицини на 2014–2023 рр.».

Висновок. Препарати кореня мартинії душистої (*Harpagophytum procumbens*) мають багатогранний механізм дії та є ефективними та безпечними в лікуванні хворих на остеоартрит (ОА), артрит, біль середньої та великої ступені різного походження. Досвід народної медицини та новітні дослідження особливостей дії екстрактів кореня мартинії душистої на метаболізм та інші органи та системи передбачають перспективи подальшого впливу на коморбідні захворювання при ОА та покращення загальних результатів лікування таких хворих, в чому і полягають перспективи подальших досліджень.

Ключові слова: мартинія душиста, ревматичні захворювання, коморбідні захворювання, перспективи застосування.

Ревматичні захворювання є одними з найбільш поширених недуг людства. Серед них остеоартрит (ОА) – вік-залежний хвороба дегенеративно-запального характеру – належить чільне місце [2]. Зростання тривалості життя населення планети та поширеність ожиріння – одного з провідних його ризик-факторів – зумовлюватимуть збільшення кількості таких хворих та проблем їхньої медичної опіки. Загальновідомо, що ОА притаманний значний та зростаючий з віком рівень коморбідності, що відчутно ускладнює і зростає лікувальний процес та знижує його ефективність [1, 2, 36]. У спектрі коморбідних захворювань домінують ураження серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, різні форми ішемічної хвороби серця, серцева недостатність), травної системи (гастрити, дуоденіти, виразкова хвороба, холецисто-панкреатопатія, ентеро-колонопатія тощо), цукровий діабет, для яких ожиріння є також одним із ризик-факторів [1, 36]. При всіх зазначених хворобах встановлена неспецифічна патогенетична роль системного низькорівневого запалення, окислювального, нитрозитивного стресу, гемокоагуляційних порушень тощо [2, 30].

У комплексному лікуванні таких хворих складно здійснити вірний підбір ліків з урахуванням спектра наявних захворювань та неспецифічних загальнопатологічних змін, виникає ситуація вимушеної поліпрагмації, можливої несумісності лікарських засобів, загроза побічних ефектів та ускладнень [1, 2]. Тому донині світова медицина ще не розробила протоколів лікування цих пацієнтів. Навіть у контексті лікування ОА на сьогодні існують розбіжності європейських і північноамериканських ревматологічних асоціацій щодо доцільності застосування хондропротекторів (ХП) при цій патології. Зокрема, Американська ревматологічна асоціація вважає використання ХП при ОА сумнівним [22].

За результатами наших багаторічних спостережень з багаторазового курсового застосування ХП в одних і тих самих хворих на ОА віком до 60 років застосування ХП було ефективним, але зі збільшенням віку пацієнтів ефективність препарату знижувалася, особливо за наявності значних системних уражень органів травлення типу панкреато-ентерокоплатії [1]. Водночас останні рекомендації ESCO (2019) констатують, що пацієнтам із супутніми серцево-судинними захворюваннями не можна застосовувати будь-який пероральний нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) [8]. У зв'язку з цим медицина світу продовжує пошук лікарських засобів і технологій лікування подібних пацієнтів. Одним із перспективних шляхів вирішення окреслених проблем вбачається використання ліків рослинного походження з арсеналу надбань минулого, про що ВОЗ зазначає у документі особливого значення «Стратегія Всесвітньої організації охорони здоров'я в галузі народної медицини на 2014–2023 рр.» [4].

У контексті корисних для ревматологічних хворих лікарських рослин в останні десятиліття особливу увагу приділя-

ють мартинії запашній (чортів кіготь, африканський польовий жовтець, лісовий павук, *Harpagophytum procumbens*).

Мета дослідження: висвітлення наукових здобутків з використання мартинії запашної у хворих на ОА та інші ревматичні захворювання, у тому числі в аспекті властивих цій патології коморбідних процесів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Авторами здійснений науковий пошук у друкованих та електронних виданнях, пошукових наукових базах, Державному реєстрі лікарських засобів України із застосуванням методів аналізу, порівняння й узагальнення інформаційних даних, а також наведені результати власних початкових досліджень ефективності мартинії запашної у хворих на ОА з явищами коморбідних процесів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомості про мартинію запашну датовані 1904 роком G. Mehnert, колишнім солдатом, а згодом африканським фермером, який воював на теренах нинішньої Намібії. Він звернув увагу на широке застосування цієї рослини африканськими аборигенами при різних захворюваннях [6]. На початку ХХ століття цю рослину завезли в Європу, Азію, Австралію, пізніше – у Північну Америку. В останні десятиліття мартинія запашна в цих країнах в офіційній медицині та фармації набуває все більшої популярності. Про це свідчить інформація про неї в фармакопеях Німеччини, Франції, Великобританії, Швеції (*Harpagophyti radix*), у рішенні Комісії Європи ESCOP щодо публікації спеціальної монографії про цю рослину [6, 13].

Що детальніше відомо про мартинію запашну?

Мартинія запашна або Гарпагофітум розпростертий (*Harpagophytum procumbens*) – багаторічна рослина роду Гарпагофітум, сімейства Martyniaceae, батьківщиною якої є Південна Африка. Її тропічні зарослі поширені в Анголі, Ботсвані, Намібії, Зімбабве, пустелі Калахарі, на Мадагаскарі. Промислове вирощування здійснюється в африканських країнах на кордоні з пустелею Калахарі та степових регіонах Намібії [6, 7, 19, 32].

Це рослина із дуже розгалуженими стеблами довжиною до 100 см, що розстилаються по землі, та корінням з великими бульбоподібними потовщеннями, що і є основною фармацевтичною сировиною [20, 25].

Сьогодні досить добре вивчений хімічний склад коріння цієї рослини. Основною діючою речовиною кореня мартинії запашної вважається іридоглікозид гарпагозид (1–3%). Інші важливі складники, які наявні в меншій кількості: іридоїди *procumbid*, гарпагід, вербаскозид, фенологлікозиди астеозид та ізоастеозид, суміш фітостеринів β-ситостерин і сигмастерин, флавоноїди кемпферол і лютеолін-глюкозид, вільні кавова і корична кислоти, ненасичені жирні кислоти і тритерпе-

ни, алкалоїди, воски і великий відсоток вуглеводів, основним компонентом яких є трисахарид – стахілоза (46%), макро- і мікроелементи Ca, Mg, Fe, P, K, Co, Sn [6, 27, 13].

Дослідження хімічного складу кореня мартинії запашної дало можливість зрозуміти механізм лікувальної дії екстрактів з нього при різних хворобливих станах та намітити перспективи подальшого більш широкого використання.

У південноафриканській народній медицині засоби із мартинії запашної (чаї, відвари, мазі, порошки) використовували при захворюваннях жовчного міхура, печінки, нирок, сечового міхура, малярії, як гіркий тонік при порушеннях травлення, знесиленні, болю різної локалізації (суглоби, м'язи, голова), назовні – при пошкодженнях шкіри, шкірних хворобах [6, 32].

У сучасній медицині, особливо у країнах Європи і Північної Америки, засоби із кореня мартинії запашної широко використовують при лікуванні пацієнтів із ураженням опорно-рухового апарату (остеоартрити, артрити, біль у нижній ділянці спини, фіброміалгія, остеохондроз хребта тощо) [35, 37, 39]. На сьогодні проведені глибокі дослідження механізму проти-запальної і болетамувальної дії екстракту кореня мартинії запашної, здійснена низка оглядів і мета-аналізів [3, 7, 14, 17, 37], якими доведено, що речовини, які містить ця рослина, здатні:

- пригнічувати вивільнення прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин альфа, інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-6 із мочолитів і макрофагів; пригнічення транскрипції фактора активації протеїну-1 макрофагів [16, 21, 23, 25];
- активувати формування екстрацелюлярного матриксу, посилювати синтез хондроїтину і глюкозаміногліканів;
- зменшувати експресію циклоксигенази-2, 5-ліпоксигенази та індучибельної NO-синтази у фібробластах, що мінімізує утворення опосередкованих ексудативну фазу запалення простагландинів та оксиду азоту [5, 15, 16, 29, 34];
- знижувати утворення матриксних металопротеїназ (ММП-1; ММП-3; ММП-9), які пригнічують активність колагенази, зумовлюють деструкцію суглобового хряща (хондропротекторна дія) [26, 35].

Клінічно проведено низку рандомізованих досліджень (відкриті, багатоцентрові, подвійні плацебоконтрольовані, постмаркетингові) щодо застосування екстракту кореня мартинії запашної у комплексному лікуванні хворих на ОА [38, 39], пацієнтів з поперековим болем [10, 11, 12, 18], фіброміалгією [18]. Показано, що застосування екстракту кореня мартинії запашної дозволяє прискорити регрес больового синдрому та зменшити потребу у застосуванні НПЗП, а згодом і відмовитися від вживання останніх, застосовуючи у подальшому тільки екстракт кореня мартинії в дозах 1000–3000 мг/добу тривалістю від двох до шести місяців залежно від клінічної ситуації [7, 9]. В окремих дослідженнях продемонстровано, що екстракт кореня мартинії і діасереїн однаково ефективно знижують вираженість суглобового болю [9, 12]. В іншому дослідженні зафіксовано однакову ефективність екстракту кореня мартинії запашної і стандартної дози рофекоксиба (12,5 мг), хоча ці автори обережно оцінюють отримані результати, оскільки в них була мала вибірка хворих [10, 11]. Більшість дослідників зазначають, що застосування екстракту кореня мартинії запашної знижує інтенсивність суглобового болю в межах 25–50%, а збільшення рухомості суглобів – на 35–50% [12].

Важливим фактом є констатація всіма дослідниками хорошої переносимості лікування екстрактом кореня мартинії запашної (хороша та дуже хороша – 98,1%), а хворими – у 80% при їхній прихильності до лікування в 96,4% випадків [3, 14, 37]. Легкі побічні ефекти (диспепсичні прояви) констатували у 3% пацієнтів. При тривалому застосуванні цього засобу токсичних явищ не зафіксовано [7, 9, 38].

Окрім захворювань опорно-рухового апарату екстракт кореня мартинії запашної застосовують при головному болю у разі ураження шийного відділу хребта, при диспепсичних порушеннях, зниженні апетиту, особливо у людей старших вікових груп [6, 13, 19]. Слід мати на увазі властиві цій рослині протимікробні, седативні, діуретичні, жарознижувальні якості [6, 19, 27].

Проте в деяких джерелах зазначено, що екстракт кореня мартинії запашної не повинен застосовуватися у пацієнтів з виразковою хворобою (посилює шлункову секрецію, сприяє загостренню), під час вагітності (володіє утеротонічною дією) та під час лактації, дітям та підліткам до 18 років (немає досвіду застосування у цієї категорії осіб) [13, 14].

У більшості наведених вище досліджень зазначено, що екстракт мартинії запашної позиціонується як ефективний, надійний і безпечний [7, 13].

Однак нашу увагу привернули й інші дослідження властивостей цієї рослини, в яких виявлені раніше невідомі якості. Зокрема, Mncwangi N. et al. (2012) окрім антималярійних та утеротонічних властивостей зазначають також протиракові [32]. Гарпагозиди цієї рослини виявляють антимутагенну дію при середовищному пошкодженні [31]. Про здатність знижувати артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, збільшувати силу серцевих скорочень та сприяти розрідженню крові повідомляє низка дослідників [18, 32, 37]. Важливою є здатність екстракту коренів цієї рослини знижувати рівень глюкози в крові [32, 37]. Гридоїди цієї рослини як гіркоти підвищують секрецію шлунка та жовчовиділення, посилюють апетит [6, 32].

Проте слід зазначити, що екстракт кореня мартинії запашної інгібує низку ізоферментів цитохрому P450, тому є реальність зміни фармакокінетичних параметрів окремих лікарських засобів, що метаболізуються цими ізоферментами, зокрема статинів, окремих антидіабетичних, гіпотензивних, антидепресантів, інгібіторів протонної помпи (I, II покоління), варфарину, протисудомних засобів [3, 37].

Які джерела екстракту кореня мартинії запашної наявні на фармацевтичному ринку України та в Європі? Це зареєстрований Фармкомітетом України препарат сустамар, таблетки, а також дієтична хондропротекторна добавка артромага, в якій серед 24 складників є й порошок кореня гарпагофітума. На сьогодні є інформація про застосування сустамару у більш ніж 5 тис. пацієнтів, які взяли участь у контрольованих клінічних дослідженнях. Отримані позитивні висновки дали підстави Європейській Медичній Агенції (аналог американської FDA) схвалити у 2016 році клінічне використання цього препарату для усунення легкого і помірного суглобового болю. В Європі існує декілька лікарських форм екстракту кореня мартинії запашної, зокрема капсули, настоянки, відвари, чаї, креми, бальзами і навіть у формі ін'єкцій. Більшість із них позиціонується як біологічно активні добавки.

Підсумовуючи результати наведених численних досліджень та мета-аналізів екстракту кореня мартинії запашної у хворих ревматологічного профілю, особливо при ОА, зазначимо, що головним чином вони присвячені патофізіологічним і клінічним аспектам сумарної дії чинників цієї рослини на основні прояви цих захворювань. Проте нинішні життєві реалії демонструють, що до цих хвороб зі збільшенням їхньої давності та віку пацієнтів, впливу екологічних факторів та стилю життя (гіподинамія, неправильне харчування, ожиріння) можуть додаватися інші, патогенетично близькі чи медикаментозно зумовлені захворювання, що і називають коморбідністю [36].

При ОА як найбільш поширеної хвороби суглобів такими частими коморбідними захворюваннями є артеріальна гіпертензія, різні форми ІХС, включаючи серцеву недостатність,

цукровий діабет, системні ураження травного каналу (гастроудено-, холецистопанкреато-, ентероколії, дисбіоз кишечника тощо), хвороби сечостатевої системи, дисліпідемії, невротичні стани [1, 36]. Зі збільшенням віку хворих та давності спектр і вираженість цих хвороб зростають. У цьому аспекті застосування екстрактів кореня мартинії запашної стає ще більш перспективним як потенціуючий фактор дії гіпотензивних, гіпоглікемічних, кардіотонічних, діуретичних, антиагрегантних засобів, як посилювач жовчовиділення та оптимізуючий кишкове травлення, апетит, що так часто фіксують у цього контингенту хворих. Однак у зазначеному контексті в літературі виявлені лише обережні застереження щодо особливостей використання засобів з цієї рослини у ревматологічних хворих при зазначених вище супутніх (коморбідних) патологічних станах.

Важливими також є розбіжності щодо доцільності застосування хондропротекторів у хворих на ОА між Рекомендаціями Європейської ревматологічної ліги (пропонується) та Американської Ревматологічної Асоціації (вважають недоцільним) [22, 28]. За даними наших багаторічних спостережень ефективність хондропротекторів у пацієнтів із ОА віком до 60 років є хорошою, але у хворих, які старші цього віку, особливо за наявності системних уражень травного тракту, що супроводжуються багаторічними ентероколіїтами, ефективність хондропротекторів дійсно різко знижується [1]. Можливо у таких випадках однією з причин є зниження всмоктування хондропротекторів у кишечнику. Здатність екстракту кореня мартинії запашної покращувати процеси травлення, його локальна хондропротекторна дія, що опосередкована пригніченням активності колагенази, продукції металопротеїназ, активізація формування екстрацелюлярного матриксу, синтезу хондроїтину і глікозаміногліканів у таких хворих мали б забезпечити бажані результати лікування.

Іншим важливим аспектом лікування хворих на ОА є застосування НПЗП. Новітні рекомендації 2019 року

ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) пропонують використовувати НПЗП у цих хворих в якомога менших дозах і коротших курсах [8]. Певною мірою це можна екстраполювати відносно тривалого застосування в них препаратів ацетилсаліцилової кислоти з огляду на наявність різних форм ІХС. Використання препаратів кореня мартинії запашної значною мірою дозволяє це здійснити.

Слід також мати на увазі, що більшість хворих на ОА – це люди літнього і старечого віку зі схильністю також і до онкопатології. Зазначеній рослині притаманні антимутагенні властивості при середовищному пошкодженні [31].

Вирішення зазначених вище завдань щодо використання засобів із кореня мартинії запашної у хворих ревматологічного профілю за наявності коморбідних процесів – це цікава перспектива найближчих років як один із варіантів імплементації в життя «Рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я в галузі народної медицини на 2014–2023 рр.» [4].

ВИСНОВКИ

1. Препарати кореня мартинії запашної (*Harpagophytum procumbens*) володіють багатогранним механізмом дії та є ефективними і безпечними у лікуванні хворих на остеоартрит (ОА), артрити, біль легкого та помірного ступеня.

2. Надбання народної медицини та новітні дослідження особливостей дії екстрактів кореня мартинії запашної на метаболізм та інші органи і системи передбачають перспективи позитивного їхнього впливу на коморбідні захворювання при ОА та покращення загальних результатів лікування таких хворих, у чому полягають перспективи подальших досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Сведения об авторах

Волошин Александр Иванович – Кафедра пропедевтики внутренних болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», 58000, г. Черновцы, пл. Театральная, 2; тел.: (050) 721-04-11. *E-mail: voloshka03@ukr.net*

Смилян Светлана Ивановна – Кафедра внутренней медицины № 2 ГБУЗ «Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского», 46001, г. Тернополь, Майдан Воли, 1; тел.: (050) 377-09-38. *E-mail: smiyans@ukr.net*

Волошина Лариса Александровна – Кафедра внутренней медицины и инфекционных болезней ВДНЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», 58000, г. Черновцы, пл. Театральная, 2; тел.: (050) 573-90-97. *E-mail: voloshka03@ukr.net*

Горевич Светлана Сергеевна – Кафедра пропедевтики внутренних болезней ВДНЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», 58000, г. Черновцы, пл. Театральная, 2; тел.: (066) 463-76-67. *E-mail: skoreikoss@ukr.net*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волошина Л.О. Остеоартроз, полі- і коморбідність: вікові, гендерні, прогностичні і лікувально-профілактичні аспекти: дані трирічного проспективного дослідження //Л.О. Волошина, С.І. Смилян // Укр. ревматол. журн. – 2016. – № 4. – С. 51–57.
2. Коваленко В.М. Коморбідність і шляхи раціональної фармакотерапії в ревматології //Укр. ревматол. журн. – 2014. – № 2. – С. 12–13.
3. Савустьяненко А.В. Эффективность экстракта мартинии душистой (сустатар) при остеоартритах, поясничной боли и фибромиалгии: обзор литературы. //Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – Т. 3, № 13. – С. 45–53. <http://www.mif-ua.com/archive/article/39271>.
4. Стратегія Всесвітньої організації охорони здоров'я в галузі народної медицини на 2014–2023 рр. – Женева, Гонконг, 2013. – С. 80.
5. Anauate M.C., Torres L.M., de Mello S.B. Effect of isolated fractions of *Harpagophytum procumbens* D.C. (devil's claw) on COX-1, COX-2 activity and nitric oxide production on whole-blood assay // *Phytother. Res.* – 2010. – V. 24, № 9. – P. 1365–1369.
6. Baumler S., Heilpflanzen Praxis Heute. – Urban@Fisher, Munchen. – 2007. – S. 410–412.
7. Brien S., Levith G.T., McGregor G. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) as a treatment of osteoarthritis: a review of efficacy and safety. – *J. Altern Complement. Med.* 2006; 12:981-993.
8. Bruyere O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculo-skeletal Diseases (ESCEO) // *Semin. Arthritis Rheum.* 2019 Dec; 49(3): 337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit. 2019.04.0.08. Epub2019Apr 30.
9. Chantre P., Cappelaere A., Leblan D. et al. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerein in treatment of osteoarthritis // *Phytomedicine.* – 2000. – V. 7, № 3. – P. 177–183.
10. Chrubasik S., Künzel O., Thanner J. et al. A 1-year follow-up after a pilot study with Doloteffin for low back pain // *Phyto-*
11. Chrubasik S., Model A., Black A., Pollak S. A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin and Vioxx in the treatment of low back pain // *Rheumatology (Oxford).* – 2003. – V. 42, № 1. – P. 141–148.
12. Chrubasik S., Thanner J., Künzel O. et al. Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary *Harpagophytum* extract doloteffin in patients with pain in the lower back, knee or hip // *Phytomedicine.* – 2002. – V. 9, № 3. – P. 181–94.
13. Community herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* DC and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne, radix // *European Medicines Agency.* – 2008. – P. 1–9.

- Doc. Ref.: EMEA/HMPC/251323/2006
14. Denner S.S. A review of the efficacy and safety of devil's claw for pain associated with degenerative musculoskeletal diseases, rheumatoid, and osteoarthritis // *Holist Nurs. Pract.* – 2007. – V. 21. – P. 203–207.
15. Dugas A.J.Jr., Castaneda A.J., Bonin G.C. et al. Evaluation of the total peroxyl radical-scavenging capacity of flavonoids: structure-activity relationships // *J. Nat. Prod.* – 2000. – V. 63. – P. 327–331.
16. Fiebich B., Munos E., Rose T., Weiss G., McGregor G. Molecular Targets of the Antiinflammatory Harpagophytum procumbens (Devil's claw): Inhibition of TNF α and COX-2 Gene Expression by Preventing Activation of AP-1. *Phytother. Res.* 2011;26:806-811. doi: 10.1002/ptr.3636.
17. Gagnier G.G., Chrubasik S., Manheimer E. Harpagophytum procumbens for osteoarthritis and low back pain: A systematic review. – *BMC Complementary and Alternat. Med.* 2004, 4:13. doi: 10.1186/1472-6852-4-13.
18. Göbel H., Heinze A., Ingwersen M. et al. Effects of Harpagophytum procumbens L174 (devil's claw) on sensory, motor und vascular muscle reability in the treatment of unspecific back pain // *Schmerz.* – 2001. – V. 15, № 1. – P. 10–18.
19. Grant L., McBean D.E., Fyfe L., Warnock A.M. A review of the biological and potential therapeutic actions of Harpagophytum procumbens // *Phytother. Res.* – 2007. – V. 21. – P. 199–209.
20. Harpagophytum procumbens (Devil's Claw) // *Alternative Medicine Review.* – 2008. – V. 13, № 3. – P. 248–252.
21. Haseeb A., Ansari M.Y., Haggi T.M. Harpagoside Supresses IL-6 Expression in Primary Human Osteoarthritis Chondrocytes. *G.Orthopaedic Res.* 2017, Feb.35:P.311-320. doi: 10.1002/jor.23262.
22. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College on Rheumatology 2012 recommendation for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee//*Arthritis Care Res.* (Hoboken). – 2012. – Vol. 64, № 4. – P. 465–474.
23. Hostanska K., Melzer J., Rostock M., Suter A., Saller R. Alternation of anti-inflammatory activity of Harpagophytum procumbens (devil's claw) extract after external metabolic activation with S9 mix / *J. Pharm. Pharmacol.* 2014;66:1606-1614. doi: 10.1111/jphp.12242.
24. Huang T.H., Tran V.H., Duke R.K. et al. Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappa B activation // *J. Ethnopharmacol.* – 2006. – V. 104, № 1–2. – P. 149–155.
25. Inaba K., Murata K., Naruto S., Matsuda H. Inhibitory effects of devil's claw (secondary root of Harpagophytum procumbens) extract and harpagoside on cytokine production in mouse macrophages // *J. Nat. Med.* – 2010. – 64, № 2. – P. 219–222.
26. Jang M.H., Lim S., Han S.M. et al. Harpagophytum procumbens suppresses lipopolysaccharide-stimulated expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in fibroblast cell line L929 // *J. Pharmacol. Sci.* – 2003. – V. 93, № 3. – P. 367–371.
27. Kemper K.J. Devil's Claw (Harpagophytum procumbens) // The Longwood Herbal Task Force and The Center for Holistic Pediatric Education and Research. – 1999.
28. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis//*Ann. Rheum. Dis.* 2019 Jan; 78(1):16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28.
29. Loizou S., Lekakis I., Chrousos G.P., Moutsatsou P. Beta-sitosterol exhibits anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2010. – V. 54. – P. 551–558.
30. Malernud C.J. Biologic basis of osteoarthritis: state of the evidence. *Curr. Opinion Rheumatol.* 2015; 27: 289-294.
31. Manon L., Beatrice B., Thierry O., Jocelyne P., Fathi M., Evelyne O., Alain B. Antimutagenic potential of harpagoside and Harpagophytum procumbens against 1-nitropyrene. *Pharmacogn. Mag.* 2015;11:29. doi: 10.4103/0973-1296.157675.
32. Mncwangi N., Chen W., Vermaak I., Gericke N. Devil's Claw – A review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of Harpagophytum procumbens. *J. Ethnopharmacol.* 2012;143:755-771. doi:10.1016/j.jep.2012.08.013.
33. Sanders M., Grundmann O. The use of glucosamine, devil's claw (Harpagophytum procumbens) and acupuncture as complementary and alternative treatments for osteoarthritis // *Altern. Med. Rev.* – 2011. – V. 16, № 3. – P. 228–238.
34. Schaffer L., Peroza L., Boligon A., Athayde M., Alves S., Fachineto R., Wagner C. Harpagophytum procumbens Prevents Oxidative Stress and Loss of Cell Viability In Vitro. *Neurochem. Res.* 2013;38:2256-2267. doi: 10.1007/s11064-013-1133-x.
35. Schulze-Tanzil G., Hansen C., Shakibaei M. Effect of a Harpagophytum procumbens DC extract on matrix metalloproteinases in human chondrocytes in vitro // *Arzneimittelforschung.* – 2004. – V. 54, № 4. – P. 213–220.
36. Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observations // *Arthritis Care Res* (Hoboken), 2019, Jun 17. doi: 10.1002/acr.24008.
37. Vlachojannis J., Roufogalis B.D., Chrubasik S. Systematic review on the safety of Harpagophytum preparations for osteoarthritic and low back pain // *Phytother. Res.* – 2008. – V. 22. – P. 149–152.
38. Warnock M., McBean D., Suter A. et al. Effectiveness and safety of Devil's Claw tablets in patients with general rheumatic disorders // *Phytother. Res.* – 2007. – V. 21, № 12. – P. 1228–1233.
39. Wegener T., Lüpke N.P. 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, № 10. – P. 1165–1172.

Статья поступила в редакцию 10.04.2020