

# Efficacy and safety of *Harpagophytum* and *Salix* extract preparations

Sigrun Chrubasik

Department of Forensic Medicine, University of Freiburg,  
Albertstr. 9 79104 Freiburg - Germany

## Abstract

In Europe, extracts from *Harpagophytum procumbens* and *Salix* species are widely used for the treatment of rheumatic pain. Declaration of the quantity of active principles helps to optimize treatment success. For both herbal medicinal products, pharmacological and clinical studies have proven antirheumatic effectiveness which is superior to placebo and equally effective compared to synthetic medication. Treatment of osteoarthritic and low back pain with *Harpagophytum procumbens* and *Salix* extracts is associated with a low incidence of adverse events lower than that known from NSAIDs. In terms of quality, safety and efficacy, *Harpagophytum procumbens* and *Salix* extract preparations may fulfill the requirements that characterize synthetic medication.

## Biopharmaceutical quality of *Harpagophytum* preparations

The monographs of the European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP, 1996) refer to pharmacopeia definitions of herbal material. Requirements for drug preparations include the cut, dried secondary root tubers that contain at least 2.2% of iridoid glycosides or 1.2% harpagoside for *Harpagophytum procumbens* and the dried bark of young branches which should contain not less than 1% of total salicin for *Salix* species.

### *Harpagophytum* preparations

For the treatment of painful arthrosis or tendinitis, the *Harpagophytum* ESCOP Monograph (1996) recommends 1.5 - 3.0 g drug in decoction three times per day or equivalent aqueous or hydroalcoholic extracts. With 9 g crude 1% drug patients consume 100 mg harpagoside (Chrubasik *et al.*, 1996a). An analysis of the *Harpagophytum* preparations available in Germany 1996 revealed that the mean harpagoside content of the tablets varied between 1.5 and 9.3 mg with a daily consumption of harpagoside between 0.2 and 50 mg, respectively (Chrubasik *et al.*, 1996b). Tea (aqueous extract) of 9 g crude drug contains a mean of 180 mg harpagoside, depending on the harpagoside content of the drug, which varied in the tea drugs 1996 between 1.1 and 3.6% (Chrubasik *et al.*, 1996a). Producer extracts with up to 2% harpagoside (Chrubasik *et al.*, 1996c) provide tablets with 50 mg harpagoside or less in the daily dosage. A special *Harpagophytum* ex-

tract, WS 1531\* (drug extract ratio 6-9:1, harpagoside enriched, minimum 5%), has recently been used for a dose-finding study (daily dosage of harpagoside 50 and 100 mg) (Chrubasik *et al.*, 1999). A high drug-extract ratio or a high quantity of extract are not necessarily associated with a high content of active principles (Sporer and Chrubasik, 1999).

### *Salix* preparations

For the treatment of feverish conditions, symptomatic treatment of mild rheumatic complaints, reliefs of pain, including mild headache, the *Salix* ESCOP Monograph (1997) recommends 3 - 6 g of powdered drug or extracts equivalent to up to 240 mg salicin, a prodrug of salicylate metabolites. This particular salicin dose is bioequivalent to 50 mg acetylsalicylate (Schmid, 1998), a cardioprotective rather than a pain-relieving dose.

## Effect mechanisms

Herbal medicinal products for the treatment of pain have a broader effect mechanism than synthetic antirheumatic drugs that are more or less selective cyclooxygenase inhibitors. *Harpagophytum* extract inhibits not only both arachidonic acid metabolism pathways, the cyclo-oxygenase and the lipooxygenase (Tippler *et al.*, 1997) but also cytokine release (TNF $\alpha$ ) (Kammerer and Fiebig, 2000) and may exert still unknown effects. Likewise, *Salix* extract interacts with both both arachidonic acid metabolism pathways, cytokine release and provides antioxidative activity (Chrubasik *et al.*, 2000).



## Clinical studies in patients suffering from various osteoarthritic pain

### *Harpagophytum procumbens*

Nine exploratory (ESCOF, 1996; Chrubasik, 2000) and 3 confirmatory studies give evidence for the antirheumatic efficacy of *Harpagophytum* preparations. A double-blind study (Chrubasik *et al.*, 1996d) included 118 patients suffering for longer than 6 months from chronic low back pain not attributable to identifiable causes. Upon their written informed consent, they received either 2400 mg *Harpagophytum* extract (drug-extract ratio 2.5:1) with 50 mg harpagoside per day or a placebo. Prior to treatment, the groups were comparable with regard to their history and biochemical data, circulatory and laboratory parameters, as well as the Arhus low back pain index (Manniche *et al.*, 1994) and its scores for pain, invalidity and physical impairment. After 4 weeks, the median Arhus low back pain index had improved by 20% in the *Harpagophytum* group and by 8% in the placebo group ( $p < 0,059$ ). This significant trend of effectiveness was based on a significant decrease in the pain index ( $p = 0,016$ ). In patients with pseudoradiating pain into the leg(s), the median effect of *Harpagophytum* extract was like that of placebo. However, in patients suffering from pain not pseudoradiating into the leg(s), the pain index decrease was 25% in the *Harpagophytum* group and zero in the placebo group (Fig. 4). Nine of 54 patients receiving *Harpagophytum* extract (a total of 20%) were completely pain-free in the fourth week of treatment, as compared one patient (2%) in the placebo group ( $p = 0,008$ ). Only minor and nonspecific adverse effects occurred during the *Harpagophytum* treatment.

Another double-blind study (Chrubasik *et al.*, 1999) included a similar patient population: 197 patients suffering from chronic low back pain (local as well as pseudoradiating) that was not attributable to identifiable causes. After written informed consent, they received tablets with either 200 or 400 mg *Harpagophytum* special extract (batch 9601) or placebo three times daily. The extract tablets contained wither 50 or 100 mg harpagoside, respectively. Based on the information of the above study, the main criterium of this 4 week randomised, double-blind, placebo-controlled study was chosen as being the number of painfree patients in the 4th week of treatment. The treatment and placebo groups were well matched in physical characteristics; in the severity of pain, duration, nature and accompaniments of their pain; the Arhus low back pain index and in laboratory indices of organ system function. 182 patients completed the study. The number of painfree patients was 3, 6 and 10 in groups P, H600 and H1200, respectively ( $p=0.040$ ) and higher in patients suffering less than 42 days of pain. Sensitivity analysis with alternative principle outcome variables tended to confirm this result as well as subgroup sensitivity analyses, however only for severe and radiating pain. The Arhus low

back pain index and its components improved in all groups by about 20 %. Only the component current pain differed in the treatment groups from that of placebo, however, showing a larger relative change in the low dose *Harpagophytum* group. Subgroup analysis confirmed this trend for patients with shorter exacerbations, less pain and no radiation. However, the changes in the pain components of the Arhus low back pain index do not support the effect on the primary outcome variable. Multiple regression analysis revealed that the pain components of the Arhus index were significantly affected by the tramadol consumption whereas prior duration of exacerbation, initial intensity of pain or radiation of pain had no effect. As previously shown, the consumption of the analgesic rescue medication tramadol did not correlate well with the amount of pain. The number of adverse effects did not differ between groups, however, gastrointestinal adverse effects seem to be related to *Harpagophytum* extract.

A recent randomized, double-blind, multicenter study (Chantre *et al.*, 2000) included 122 patients suffering from osteoarthritis of the knee and/or the hip (grade 1, 2 or 3 in Kellgren's scale), with subjective pain of at least 50 mm on a 100 mm visual analog scale (VAS) and a score of at least 4 in the Lequesne algofunctional index. Patients received either freeze-ground secondary *Harpagophytum procumbens* roots containing not less than 3% iridoid glucosides (6 capsules a 435 mg with 60 mg harpagoside per day) or diacerhein (2 capsules a 50 mg per day). The hypothesis on which the study was based was to demonstrate a difference of around 10 mm on a 100 mm VAS between diacerhein and *Harpagophytum procumbens*.

There was no significant difference at baseline in the efficacy assessment between the two treatment groups. The primary efficacy parameter "spontaneous pain" showed a significant improvement in both treatment groups but there was no statistical difference between the two groups. Likewise, both treatments resulted in improvement of functional parameters of the knee or of the hip. At completion of the four-month treatment phase, patients taking *Harpagophytum procumbens* were using significantly less NSAIDs and analgesic drugs. Significant less patients in the *Harpagophytum procumbens* group ( $n=10$ ) reported at least one adverse reaction imputable to the treatment compared to the patients in the diacerhein group ( $n=21$ ). The most common adverse events reported were gastro-intestinal disturbances.

### *Salix* species

Five exploratory (ESCOF, 1997; Chrubasik, 2000) and 2 confirmatory studies give evidence for the antirheumatic efficacy of *Salix* preparations. A double-blind study investigated 78 inpatients of a clinic for rheumatic diseases (Schmid, 1998). They suffered from osteoarthritis of the knee and/or hip joint, as verified by the ARA criteria. After a wash-out period of four days, patients received daily 1360 mg *Salix* bark extract (in form of coated tablets) or



placebo for two weeks. Verum medication corresponded to 240 mg salicin/day. An analgesic effect of the verum medication was observed by monitoring the change of the WOMAC pain index from day 0 to day 14 as the main study criterion. Using 10 cm visual analogue scales, a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) between verum and placebo group was observed both in the intention-to-treat population ( $n = 78$  patients) and in the per-protocol population ( $n = 68$  patients). Daily 10 cm VAS pain scales, and final overall assessments by patient and doctor, were used as secondary criteria and confirmed the positive effect of the verum medication. Only minor adverse events occurred.

In another placebo-controlled, randomised, double-blind study (Chrubasik *et al.*, 2000) oral *Salix* bark extract with 120 and 240 mg salicin per day was compared with placebo over 4 weeks. 210 patients suffering from exacerbations of chronic low back pain and reporting current pain of more than 5 out of 10 on a visual analogue scale were included. Patients were allowed tramadol as the sole rescue medication and the principle outcome measure was the number of patients who were pain-free without tramadol for 5 days out of the last week. The treatment and placebo groups were well matched at baseline in 114 of 120 clinical features. Patients in both *Salix* groups tended to have higher Arhuse scores than those receiving placebo. Those receiving the larger dose of extract tended to have suffered pain for longer than those in the other groups, with osteoporosis contributing more to the overall pain; more of them suffered from depression and their Beck depression score tended to be higher and more had previously tried opioids and a third of them had changed their occupation because of unbearable pain. A total of 191 patients completed the study. The respective numbers of pain-free patients were 4, 15 and 27 in the placebo group (P), the *Salix* bark extract groups with 120 mg salicin and 240 mg salicin, respectively ( $p < 0.001$ , one-tailed Cochrane-Armitage test, intention-to-treat analysis on 210 patients with "drop-outs" considered as "non-responders" to treatment). Neither radiation into the leg(s) nor the duration of the propensity to low back pain nor the duration of the exacerbation affected the response. A significant response in the *Salix* group with 240 mg salicin was evident after only one week of treatment. For each week of the study, significantly more patients in the placebo group required tramadol. There was no evidence for *Salix* bark-related side-effects, though one patient suffered a severe allergic reaction, possibly to the extract.

## Conclusions

The results of the clinical studies indicate that preparations from *Harpagophytum procumbens* or *Salix* species are useful for the treatment of osteoarthritis not only in order to improve clinical symptoms but also in order to save on the consumption of anti-inflammatory and analgesic drugs. The good tolerance of the herbal

medicinal products is of advantage in the treatment of a degenerative chronic pathology that requires prolonged periods of treatment. Evidence-based data (ESCOP monographs) and the recent clinical studies have not revealed any drug-related specific adverse events. Thus, in terms of efficacy and safety, both herbal medicinal products are recommendable for the treatment of pain and should be administered as first-line drugs.

## References

- CHANTRE P., CAPPELAERE A., LEBLAN D., GUEDON D., VANDERMANDER J., FOURNIE B. (2000) Efficacy and tolerability of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis, *Phytomedicine*, 7, 177-183.
- CHRUBASIK S., SPORER F., WINK M. (1996a) Zum Wirkstoffgehalt in Teezubereitungen aus *Harpagophytum procumbens*, *Forsch Komplementärmed*, 3, 116-119.
- CHRUBASIK S., SPORER F., WINK M. (1996b) Zum Harpagosidgehalt in Arzneimitteln aus *Harpagophytum procumbens*, *Forsch Komplementärmed*, 3, 57-63.
- CHRUBASIK S., SPORER F., WINK M. (1996c) Zum Harpagosidgehalt verschiedener Trockenextraktpulver aus *Harpagophytum procumbens*, *Forsch Komplementärmed*, 3, 6-11.
- CHRUBASIK S., ZIMPFER CH., SCHÜTT U., ZIEGLER R. (1996d) Effectiveness of *Harpagophytum procumbens* in treatment of acute low back pain, *Phytomedicine*, 3, 1-10.
- CHRUBASIK S., JUNCK H., BREITSCHWERDT H., CONRADT C., ZAPPE H. (1999) Effectiveness of *Harpagophytum* extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized placebo-controlled double-blind study, *Eur J Anaesthesiol*, 16, 118-129.
- CHRUBASIK S., SPORER F., DILLMANN-MARSCHNER R., FRIEDMANN A., WINK M. (2000) Physikalisch-chemische Eigenschaften von Harpagosid und *in vitro* Freisetzung von Harpagosid aus *Harpagophytum*-Tabletten, *Phytomedicine*, 6, 469-473.
- CHRUBASIK S., EISENBERG E. (2000) Efficacy and Safety of *Salix* Extract Preparations, in Chrubasik S., Roufogalis B. (eds.) *Herbal medicinal products for the treatment of pain*, Lismore University Press, Lismore, Australia.
- CHRUBASIK S. (2000) Efficacy and Safety of *Harpagophytum* Extract Preparations. in *Herbal medicinal products for the treatment of pain*, Eds. Chrubasik S., Roufogalis B., Lismore University Press, Lismore, Australia.
- CHRUBASIK S., EISENBERG E., BALAN E., WEINBERGER T., LUZZATI R., CONRADT C. (2000) Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study, *Am J Med*, in press
- (1996) *ESCOP Monographs, Harpagophyti Radix*, Fascicule 2, ISBN 1-901964-03-5.
- (1997) *ESCOP Monograph. Salicis Cortex* (Willow Bark), Fascicule 4, ISBN 1-901964-03-5.
- KAMMERER N., Fiebig B. (2000) Antiinflammatory effects of *Harpagophytum lysates* in human monocytes, in Chrubasik S., Roufogalis



B. (eds) *Herbal medicinal products for the treatment of pain*, Lismore University Press, Lismore, Australia.

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

SPORER F., CHRUBASIK S. (1999) *Präparate aus der Teufelskralle (Harpagophytum procumbens)*, *Zschr. Phytotherapie*, 20, 235-6.

TIPPLER B., SYROVETS T., LOEW D., SIMMET Th. (1996) *Harpagophytum procumbens: Wirkung von Extrakten auf die Eicosanoidbiosynthese in Ionophor A23187-stimuliertem menschlichem Vollblut*, in: *Phytopharmaka II. Forschung und klinische Anwendung*, Hrsg. D. Loew, N. Rietbrock, Steinkopf-Verlag, Darmstadt, 95-100.

# L'efficacité et la sécurité des préparations à base d'extraits d'*Harpagophytum* et de *Salix*

Sigrun Chrubasik

Department of Forensic Medicine, University of Freiburg,  
Albertstr. 9 79104 Freiburg - Germany

## Résumé

En Europe, on utilise largement des extraits d'espèces d'*Harpagophytum procumbens* et de *Salix* pour le traitement des douleurs rhumatismales. L'établissement de la quantité de principes actifs permet d'optimiser le traitement. Pour ces deux phyto-médicaments, des études cliniques et pharmacologiques ont mis en évidence une efficacité dans la lutte contre le rhumatisme qui est supérieure à celle du placebo et égale à celle des médications à base de produits de synthèse. Le traitement des douleurs lombaires liées à l'arthrose par extraits d'*Harpagophytum procumbens* et de *Salix* est associé à la faible incidence des effets secondaires; elle est en tout cas plus faible que celle observée avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS. En termes de qualité, de sécurité et d'efficacité, il est possible que les préparations à partir d'extraits d'*Harpagophytum procumbens* et de *Salix* puissent remplir les conditions caractérisant les médicaments de synthèse.

## Qualité biopharmaceutique des préparations d'*Harpagophytum*

Les monographies publiées par l'ESCO (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) en 1996 proposent pour les plantes médicinales des définitions de type pharmacopée. Les conditions applicables aux préparations de drogues portent, entre autres, sur des tubercules secondaires coupés et séchés contenant au moins 2,2 % de glycosides iridoïdes ou 1,2 % d'harpagoside dans le cas de l'*Harpagophytum procumbens* et sur l'écorce séchée de jeunes branches qui devront contenir non moins de 1 % de la salicine totale de l'espèce *Salix*.

## Les préparations d'*Harpagophytum*

Concernant le traitement des arthroses et tendinites douloureuses, la monographie ESCO sur l'*Harpagophytum* (1996) recommande la prise d'une quantité de médicament de 1,5 à 3,0 g trois fois par jour, en décoction ou en extrait aqueux ou hydro-alcoolique équivalent. Avec 9 g d'extrait à 1 %, les patients reçoivent 100 mg d'harpagoside (Chrubasik *et al.*, 1996a). L'examen des préparations d'*Harpagophytum* disponibles en Allemagne en 1996 a montré que la teneur moyenne en harpagoside dans les comprimés allait de 1,5 à 9,3 mg, ce qui donne une consommation quotidienne d'harpagoside comprise entre 0,2 et 50 mg (Chrubasik *et al.*,

1996b). Une tisane (extrait aqueux) de 9 g d'extrait contient une moyenne de 180 mg d'harpagoside, en fonction de la teneur en harpagoside dans le médicament ; celle-ci allait de 1,1 à 3,6 % dans les tisanes préparées en 1996 (Chrubasik *et al.*, 1996a). Les extraits préparés par les laboratoires, avec jusqu'à 2 % d'harpagoside (Chrubasik *et al.*, 1996c), permettent de produire des comprimés ayant 50 mg ou moins d'harpagoside dans le dosage quotidien. Dans le cadre d'une étude récente menée pour déterminer les dosages (dose journalière d'harpagoside entre 50 et 100 mg), on a utilisé un extrait d'*Harpagophytum* particulier dénommé WS 1531\* (ratio de l'extrait 6-9:1, enrichi en harpagoside, minimum 5%) (Chrubasik *et al.*, 1999). Un ratio élevé entre drogue et extrait ou une quantité importante d'extrait ne sont pas systématiquement associés à une augmentation de la teneur en principes actifs (Sporer et Chrubasik, 1999).

## Les préparations de *Salix*

La monographie ESCO sur le *Salix* (1997) préconise 3 – 6 g de médicament en poudre ou d'extrait pour traiter les affections fébriles, les symptômes de rhumatisme léger, pour soulager les douleurs, y compris un "simple" mal de tête ; cette dose équivaut à un maximum de 240 mg de salicine et fait du *Salix* un précurseur des métabolites de salicylate. Cette dose spécifique de salicine est bio-équivalente à 50 mg d'acétylsalicylate (Schmid, 1998), ce qui aura un effet cardioprotecteur plutôt qu'antalgique.



## Mécanismes de l'effet

Les phyto-médicaments destinés au traitement de la douleur ont un mécanisme d'effet plus étendu que celui des drogues antirhumatismales de synthèse, lesquelles sont des inhibiteurs de la cyclooxygénase plus ou moins sélectifs. L'extrait d'*Harpagophytum* inhibe, non seulement les deux voies suivies par le métabolisme de l'acide arachidonique, la cyclo-oxygénase et la lipoxigénase (Tippler *et al.*, 1997), mais aussi la libération de cytokine (TNF) (Kammerer & Fiebig, 2000); il est aussi possible qu'il ait des effets encore inconnus à ce jour. De même, l'extrait de *Salix* interagit avec les deux voies du métabolisme de l'acide arachidonique, la libération de cytokine, et induit une activité antioxydante (Chrubasik *et al.*, 2000).

## Etudes cliniques sur des patients souffrant de formes diverses de douleurs d'arthrite osseuse

### *Harpagophytum procumbens*

Neuf études préliminaires (ESCOMP ; Chrubasik, 2000) et trois études de confirmation tendent à prouver l'efficacité antirhumatismale des préparations à base d'*Harpagophytum*. Une étude en double-aveugle (Chrubasik *et al.*, 1996d) a été menée sur 118 patients souffrant depuis moins de 6 mois de douleurs chroniques lombaires non imputables à des causes identifiables. Les patients, après avoir été informés et avoir donné leur accord par écrit, ont reçu, soit 2400 mg d'extraits à base d'*Harpagophytum* (ratio de l'extrait 2.5:1) contenant 50 mg d'harpagoside par jour, soit un placebo. Avant le traitement, ces groupes étaient comparables du point de vue de leurs antécédents, des données biochimiques, des paramètres concernant l'hémodynamique et les analyses en laboratoire, de l'indice Arhus qui permet de mesurer les douleurs lombaires (Manniche *et al.*, 1994), enfin des scores qui quantifient la douleur, le taux d'invalidité et le degré de réduction des capacités physiques. Après 4 semaines, la valeur médiane de l'indice Arhus s'était améliorée de 20 % pour le groupe traité à l'*Harpagophytum* et de 8 % pour le groupe ayant reçu un placebo ( $p < 0,059$ ). Ce résultat positif quant à l'efficacité probable de la drogue se fondait sur une baisse importante de l'indice de douleur ( $p = 0,016$ ). Chez les patients souffrant de douleurs pseudo-irradiantes dans une/les jambe(s), la valeur médiane de l'efficacité de l'extrait d'*Harpagophytum* était comparable à celle du placebo. Cependant, chez les patients souffrant de douleurs non pseudo-irradiantes dans une ou les jambe(s), la baisse de l'indice de douleur était de 25 % pour le groupe traité à l'*Harpagophytum* et de zéro pour le groupe ayant reçu un placebo (Fig. 4). Neuf des 54 patients ayant absorbé l'extrait d'*Harpagophytum* (au total 20 %) ne souffraient absolument plus après la quatrième semaine de traitement, contre un seul patient (2 %) dans le groupe ayant reçu un placebo ( $p = 0,008$ ). Seuls des effets nocifs mineurs et non spécifiques ont été relevés au cours du traitement à l'*Harpagophytum*.



Des sources du savoir aux médicaments du futur — From the sources of knowledge to the medicines of the future

Une autre étude en double-aveugle (Chrubasik *et al.*, 1999) a porté sur une population de patients comparables : 197 personnes souffrant de douleurs chroniques lombaires (aussi bien locales que pseudo-irradiantes), non imputables à des causes identifiables. Après avoir été informés et avoir donné leur accord par écrit, les patients ont reçu des comprimés contenant, soit 200 ou 400 mg d'extraits spéciaux d'*Harpagophytum* (lot 9601), soit un placebo, et ce trois fois par jour. Ces comprimés d'extraits contenaient respectivement soit 50, soit 100 mg d'harpagoside. Sur la base des informations recueillies au cours de l'étude et présentées ci-dessus, le critère principal retenu pour cette étude aléatoire de quatre semaines, en double-aveugle et avec contrôle par placebo, a été le nombre de patients n'ayant plus de douleurs après la quatrième semaine de traitement. La correspondance entre les personnes ayant reçu le traitement et celles ayant eu le placebo était tout à fait satisfaisante du point de vue des caractéristiques physiques, de l'intensité de la douleur, sa durée, sa nature, des manifestations associées à la douleur, de l'indice Arhus (mesure des douleurs lombaires) et des résultats des analyses en laboratoire portant sur les fonctions organiques. 182 autres patients sont venus compléter cette étude. Le nombre de patients ne souffrant plus était respectivement de 3, 6 et 10 pour les groupes P, H600 et H1200 ( $p = 0,040$ ), les chiffres étaient encore supérieurs concernant les patients ayant souffert moins de 42 jours. L'analyse de sensibilité avec une variabilité sur les effets du principe alternatif a donné des résultats allant dans le sens d'une confirmation ; ceci est également vrai des résultats donnés par les analyses de sensibilité portant sur les sous-groupes, quoique cela ne soit vrai que pour les douleurs sévères et irradiantes. L'indice Arhus (mesure des douleurs lombaires) et ses composants et les scores qui quantifient la douleur se sont améliorés d'environ 20% dans tous les groupes. Dans les groupes traités, seule la composante douleur présente était différente par rapport à celle du groupe placebo, en faisant cependant apparaître un changement relativement plus important dans le groupe traité avec une faible dose d'*Harpagophytum*.

L'analyse des sous-groupes a confirmé cette tendance pour les patients connaissant des périodes de douleur exacerbée plus courtes, une douleur généralement moindre, sans irradiation. Cependant, les changements dans les composantes de la douleur selon l'indice Arhus (mesure des douleurs lombaires) ne permettent pas de confirmer l'existence d'un effet sur la variable résultat primaire. L'analyse de régression multiple a montré que la consommation de tramadol affectait considérablement les composantes de l'indice Arhus, alors que la durée de la période antérieure d'exacerbation, l'intensité de la douleur initiale ou le fait qu'elle soit irradiante ou non ne faisaient pas de différence. Comme il a été montré précédemment, il n'y a pas de corrélation entre la consommation de tramadol (médicament analgésique d'action immédiate) et l'intensité de la douleur. Le nombre des effets secondaires n'a pas varié d'un groupe à l'autre ; malgré tout, il semble que l'extrait d'*Harpagophytum* peut avoir des effets gastro-intestinaux indésirables.

Une récente étude aléatoire, en double aveugle, portant sur plusieurs centres (Chantre *et al.*, 2000) a fait intervenir 122 patients souffrant de gonarthrose et de coxarthrose (degrés 1, 2 ou 3 sur l'échelle de Kellgren), avec des douleurs subjectives d'au moins 50 mm sur une échelle analogique visuelle (visual analog scale / VAS) de 100 mm et un résultat d'au moins 4 pour l'indice algofonctionnel de Lequesne. Ces patients ont reçu, soit des racines secondaires d'*Harpagophytum procumbens* lyophilisées, contenant au moins 3 % de glucosides d'iridoïde (6 gélules par jour de 435 mg avec 60 mg d'harpagoside), soit de la diacérhéine (2 gélules par jour à 50 mg). Le but de l'étude était de démontrer qu'il y a une différence d'environ 10 mm sur l'échelle VAS de 100 mm entre la diacérhéine et l'*Harpagophytum procumbens*.

Il n'est apparu aucune différence significative dans la ligne de base concernant l'évaluation de l'efficacité entre les deux groupes traités. Le paramètre primaire de la "douleur spontanée" a apporté une amélioration considérable chez les deux groupes traités, sans qu'il y ait pour autant de différence statistique entre ces deux groupes. De même, les deux traitements ont eu pour résultat une amélioration des paramètres fonctionnels du genou ou de la hanche. A la fin de la phase de traitement de quatre mois, les patients ayant reçu de l'*Harpagophytum procumbens* utilisaient considérablement moins de AINS et de médicaments antalgiques. Un nombre nettement moindre de patients du groupe traité à l'*Harpagophytum procumbens* (n=10) a fait état de réactions indésirables liées au traitement, par rapport aux patients du groupe ayant reçu de la diacérhéine (n=21). Les phénomènes indésirables rapportés les plus communs concernaient des troubles gastro-intestinaux.

## Espèces *Salix*

Cinq études préliminaires (ESCOF, 1997 ; Chrubasik, 2000) et 2 études de confirmation ont prouvé l'efficacité antirhumatismale des préparations à base de *Salix*. 78 patients hospitalisés dans une clinique pour des affections rhumatismales ont été examinés dans le cadre d'une étude en double aveugle (Schmid, 1998). Ils souffraient de gonarthrose et de coxarthrose confirmées par les critères ARA. Après une période de latence de quatre jours, on a administré quotidiennement à ces patients un extrait d'écorce de *Salix* de 1360 mg (sous forme de comprimés enrobés) ou un placebo pendant deux semaines. La médication correspondait à une dose journalière de 240 mg de salicine. On a pu observer que le médicament avait un effet analgésique en contrôlant, comme principal critère de l'étude, la variation de l'indice de douleur WOMAC du jour 0 au jour 14. En utilisant des échelles VAS (analogiques visuelles), on a pu observer une différence significative du point de vue statistique ( $p < 0.05$ ) entre le groupe traité en vrai et celui ayant reçu un placebo, à la fois chez les patients devant être traités en vrai (n = 78) et chez les patients du protocole (n = 68). Les critères secondaires utilisés ont été les échelles de douleur VAS de 10 cm relevées tous les jours et des séances d'évaluation finale réalisées par le pa-

tient et le médecin. Ces critères ont confirmé l'effet positif du médicament. Seuls des phénomènes indésirables mineurs ont été relevés.

Au cours d'une autre étude aléatoire en double aveugle et contrôlée par placebo (Chrubasik *et al.*, 2000), nous avons comparé l'effet d'un extrait d'écorce de *Salix* administré par voie orale de 120 ou 240 mg par jour, et d'un placebo, pendant 4 semaines. Cette étude portait sur 210 patients souffrant d'épisodes de fortes douleurs lombaires chroniques et faisant état d'une douleur de 5 sur 10 sur une échelle VAS (analogie visuelle). Seule la prise de Tramadol comme médicament de soulagement leur était permise. Pour mesurer les effets du principe, le critère retenu a été le nombre de patients ne souffrant plus sans prise de Tramadol pendant 5 jours sur la semaine écoulée. Le groupe traité et celui ayant reçu un placebo correspondaient bien pour 114 des 120 caractéristiques cliniques de base. Les patients des deux groupes traités au *Salix* avaient tendance à avoir des indices Arhus plus élevés que ceux ayant reçu un placebo. Ceux qui ont reçu une dose plus importante d'extrait avaient tendance à subir des douleurs qui se prolongeaient par rapport à ceux des autres groupes, sachant que l'ostéoporose contribuait à intensifier la douleur générale ; bon nombre d'entre eux ont été victimes de dépression et le score de Beck (mesure de la dépression) avait tendance à être plus important chez eux et beaucoup avaient déjà pris des opiacés ; enfin, un tiers d'entre eux avait dû changer de métier, à cause de l'intensité de la douleur. Au total, 191 patients ont participé à l'étude. Le nombre des patients ne souffrant plus a été respectivement de 4 pour le groupe ayant reçu un placebo (P), et de 15 et 27 pour les groupes traités avec un extrait d'écorce *Salix* contenant 120 ou 240 mg de salicine ( $p < 0.001$ , par le test de Cochran-Armitage, avec une analyse sur 210 patients devant être traités ; ceux qui ont abandonné étant considérés comme des sujets insensibles au traitement). La réaction n'a pas été influencée par le fait que la douleur dans la ou les jambe(s) était irradiante ou non, la durée des épisodes de douleur au niveau des lombaires ou la durée des douleurs exacerbées. Après seulement une semaine de traitement, le groupe traité au *Salix* contenant 240 mg de salicine a présenté une réaction significative. Durant chaque semaine de l'étude, un nombre bien plus élevé de patients du groupe traité au placebo avait besoin de Tramadol. Nous n'avons eu aucune preuve de l'existence d'effets secondaires liés à l'écorce de *Salix*, bien qu'un patient ait présenté une réaction allergique grave, éventuellement liée à l'extrait.

## Conclusion

Les résultats de ces études cliniques montrent que les préparations à base d'espèces *Harpagophytum procumbens* ou *Salix* sont utiles pour le traitement de l'arthrose, non seulement pour réduire les symptômes cliniques, mais aussi pour réaliser des économies sur la consommation de médicaments anti-inflammatoires et analgésiques. La bonne tolérance des phyto-médicaments constitue un avantage pour le traitement des pathologies chroniques dégénères



récentes requérant des périodes de traitement prolongées. Les données fondées sur les observations (monographies ESCOP) et les études cliniques conduites récemment n'ont révélé aucun effet secondaire spécifique à mettre au compte du médicament. Ainsi, en termes d'efficacité et de sécurité, on peut recommander les deux phyto-médicaments pour le traitement de la douleur et tous deux devraient être administrés comme médicaments de première intention.

## References

- CHANTRE P., CAPPELAERE A., LEBLAN D., GUEDON D., VANDERMANDER J., FOURNIE B. (2000) Efficacy and tolerability of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis, *Phytomedicine*, 7, 177-183.
- CHRUBASIK S., SPORER F., WINK M. (1996a) Zum Wirkstoffgehalt in Teezubereitungen aus *Harpagophytum procumbens*, *Forsch Komplementärmed*, 3, 116-119.
- CHRUBASIK S., SPORER F., WINK M. (1996b) Zum Harpagosidgehalt in Arzneimitteln aus *Harpagophytum procumbens*, *Forsch Komplementärmed*, 3, 57-63.
- CHRUBASIK S., SPORER F., WINK M. (1996c) Zum Harpagosidgehalt verschiedener Trockenextraktpulver aus *Harpagophytum procumbens*, *Forsch Komplementärmed*, 3, 6-11.
- CHRUBASIK S., ZIMPFER CH., SCHÜTT U., ZIEGLER R. (1996d) Effectiveness of *Harpagophytum procumbens* in treatment of acute low back pain, *Phytomedicine*, 3, 1-10.
- CHRUBASIK S., JUNCK H., BREITSCHWERDT H., CONRADT C., ZAPPE H. (1999) Effectiveness of *Harpagophytum* extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized placebo-controlled double-blind study, *Eur J Anaesthesiol*, 16, 118-129.
- CHRUBASIK S., SPORER F., DILLMANN-MARSCHNER R., FRIEDMANN A., WINK M. (2000) Physikalisch-chemische Eigenschaften von Harpagosid und *in vitro*, Freisetzung von Harpagosid aus Harpagophytum-Tabletten, *Phytomedicine*, 6, 469-473.
- CHRUBASIK S., EISENBERG E. (2000) Efficacy and Safety of *Salix* Extract Preparations, in Chrubasik S., Roufogalis B. (eds.) *Herbal medicinal products for the treatment of pain*, Lismore University Press, Lismore, Australia.
- CHRUBASIK S. (2000) Efficacy and Safety of *Harpagophytum* Extract Preparations. in *Herbal medicinal products for the treatment of pain*, Eds. Chrubasik S., Roufogalis B., Lismore University Press, Lismore, Australia.
- CHRUBASIK S., EISENBERG E., BALAN E., WEINBERGER T., LUZZATI R., CONRADT C. (2000) Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study, *Am J Med*, in press
- (1996) *ESCOP Monographs, Harpagophyti Radix*, Fascicule 2, ISBN 1-901964-03-5.
- (1997) *ESCOP Monograph. Salicis Cortex (Willow Bark)*, Fascicule 4, ISBN 1-901964-03-5.
- KAMMERER N., Fiebig B. (2000) Antiinflammatory effects of *Harpagophytum lysates* in human monocytes, in Chrubasik S., Roufogalis B. (eds) *Herbal medicinal products for the treatment of pain*, Lismore University Press, Lismore, Australia.
- SCHMID B.M. (1998) *Behandlung von Cox- und Gonarthrosen mit einem Trockenextrakt aus Salix purpurea and daphnoides*, PhD-thesis, University of Tübingen.
- SPORER F., CHRUBASIK S. (1999) Präparate aus der Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens*), *Zschr. Phytotherapie*, 20, 235-6.
- TIPPLER B., SYROVETS T., LOEW D., SIMMET Th. (1996) *Harpagophytum procumbens*: Wirkung von Extrakten auf die Eicosanoidbiosynthese in Ionophor A23187-stimuliertem menschlichem Vollblut, in: *Phytopharmaka II. Forschung und klinische Anwendung*, Hrsg. D. Loew, N. Rietbrock, Steinkopf-Verlag, Darmstadt, 95-100.

