

Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов

Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Стребкова Е.А.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Диацереин (Д) относится к медленно действующим симптоматическим средствам, обладает оригинальным механизмом действия и широко используется в России и многих странах мира для базисной медикаментозной терапии остеоартрита (ОА). Способность препарата влиять на основные симптомы и прогрессирование ОА показана в ряде хорошо организованных клинических исследований.

Цель — оценить эффективность и безопасность Д у пациентов с ОА коленных суставов.

Пациенты и методы. В рамках многоцентровой программы «Остеоартроз: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» проведено открытое исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности Д (диафлекс) у пациентов с ОА коленных суставов. В исследование включено 80 больных обоего пола с ОА коленных суставов II–III стадии, средний возраст — $60,8 \pm 6,8$ года (от 47 до 75 лет), средний индекс массы тела — $31,8 \pm 5,9$ кг/м², длительность болезни — $10,3 \pm 5,7$ года (от 2 до 30 лет). Продолжительность исследования — 9 мес (6 мес терапии и 3 мес наблюдения).

Результаты. Статистически значимое уменьшение боли при ходьбе по визуальной аналоговой шкале отмечено уже через 1 мес после начала терапии ($57,1 \pm 9,7$ и $44,7 \pm 13,9$ мм; $p < 0,0001$), дальнейшее достоверное улучшение наблюдалось на протяжении всей 6-месячной терапии. При отмене препарата (период наблюдения — 3 мес) боль не нарастала. Такая же закономерность выявлялась и при оценке индекса WOMAC (боль в начале терапии — $243,8 \pm 73,9$, в конце — $137,5 \pm 78,9$; скованность — $97,8 \pm 41,1$ и $57,7 \pm 38,6$; функциональная недостаточность — $875,8 \pm 250,4$ и $525 \pm 305,7$ соответственно; $p < 0,0001$). Улучшение качества жизни по EQ-5D (статистически значимое) отмечалось на протяжении всего периода наблюдения: в начале терапии — $0,43 \pm 0,23$, в конце — $0,61 \pm 0,14$ и через 3 мес после окончания лечения — $0,63 \pm 0,11$ ($p < 0,0001$). К моменту завершения терапии 71,3% больных полностью отказались от приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Оценка эффективности лечения пациентом и врачом была идентичной. К концу терапии улучшение наблюдалось у 87,5% больных. Нежелательные реакции (НР) зарегистрированы у 10 (12,5%) пациентов и в основном были связаны с учащением стула; НР не стали причиной прерывания терапии или отклонений от протокола.

Выводы. Диафлекс обладает хорошим симптоматическим и противовоспалительным эффектом: на фоне терапии статистически значимо уменьшаются боль, скованность, потребность в НПВП, улучшаются качество жизни и функция суставов. Препарат обладает хорошим профилем безопасности и эффектом последдействия, который наблюдается как минимум в течение 3 мес после отмены терапии.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; лечение; диацереин.

Контакты: Сергей Германович Аникин; artos2000@yandex.ru

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Таскина ЕА и др. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2017;11(3):50–57.

Efficacy and safety of diacerein in patients with knee osteoarthritis

*Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Sharapova E.P., Anikin S.G., Korotkova T.A., Strebkova E.A.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Diacerein (D) belongs to a class of symptomatic slow-acting agents, has an original mechanism of action, and is widely used as a disease-modifying antirheumatic drug to treat osteoarthritis (OA) in Russia and many countries of the world. The ability of the drug to affect the main symptoms and progression of OA has been shown in a number of well-organized clinical trials.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of D in patients with knee OA.

Patients and methods. An open-label trial evaluating the efficacy and safety of D (diaflex) in patients with knee OA was conducted in accordance with the multicenter program «Osteoarthrosis: Assessment of Progression in Real Clinical Practice». The trial included 80 patients of both sexes with Stage II–III knee OA; mean age, 60.8 ± 6.8 years (47–75 years); mean body mass index, 31.8 ± 5.9 kg/m²; disease duration, 10.3 ± 5.7 years (2–30 years). The duration of the trial was 9 months (6 months of therapy and 3 months of follow-up).

Results. There was a statistically significant reduction in visual analog scale pain on walking just 1 month after therapy initiation (57.1 ± 9.7 and 44.7 ± 13.9 mm; $p < 0.0001$) and a further significant improvement throughout the 6-month therapy. Pain did not increase after the drug was discontinued (the follow-up period was 3 months). The same pattern was observed in the assessment of the WOMAC index (pain during early therapy, 243.8 ± 73.9 ; pain at the end of therapy, 137.5 ± 78.9 ; stiffness, 97.8 ± 41.1 and 57.7 ± 38.6 ; functional failure, 875.8 ± 250.4 and 525 ± 305.7 respectively; $p < 0.0001$). Statistically significantly improved quality of life indicators measured by EQ-5D were noted throughout the follow-up period: 0.43 ± 0.23 at the beginning of therapy, 0.61 ± 0.14 at its end, and 0.63 ± 0.11 at 3 months following treatment completion ($p < 0.0001$). By the time of therapy completion, 71.3% of the patients completely refused to take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Both the patient and the physician evaluated the efficiency of treatment identically. By the end of therapy, 87.5% of the patients were observed to have improvement. Adverse reactions (ARs) were recorded in 10 (12.5%) patients and mainly associated with more frequent stools; ARs were not a cause of treatment interruptions or protocol deviations.

Conclusion. Diacerein has a good symptomatic and anti-inflammatory effect: the therapy statistically significantly reduces pain, stiffness, and the need for NSAIDs and improves quality of life and joint function. The drug has a good safety profile and after-effects, which is seen at least 3 months after therapy discontinuation.

Keywords: knee osteoarthritis; treatment; diacerein.

Contact: Sergei Germanovich Anikin; artos2000@yandex.ru

For reference: Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. Efficacy and safety of diacerein in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):50–57.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-50-57>

Лечение остеоартрита (ОА) направлено прежде всего на симптомы болезни — уменьшение боли и улучшение функции суставов — и включает комбинацию медикаментозных и нефармакологических методов. Наиболее часто в России в качестве медикаментозного лечения для уменьшения выраженности боли и воспаления используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако их применение, нередко длительное, ассоциируется с большим спектром нежелательных реакций (НР). Кроме того, у большого круга пациентов с коморбидностью их назначение в силу разных причин лимитировано. С появлением симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis, SYSADOA), таких как глюкозамина сульфат (ГС), хондроитина сульфат (ХС), диацереин и др., появилась возможность влиять не только на симптомы заболевания через воздействие на определенные патологические механизмы ОА, но и на его прогрессирование. В отличие от НПВП эффект этих лекарственных средств развивается медленно, в течение 8–12 нед, но зато продолжается еще 2–3 мес после окончания лечения, помимо этого, SYSADOA обладают очень хорошим профилем безопасности [1]. В настоящее время получено достаточно доказательств того, что эти препараты оказывают противовоспалительное, обезболивающее и структурномодифицирующее действие. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) разработало алгоритм ведения больных ОА коленных суставов, в котором рекомендуется применять SYSADOA в качестве препаратов первой линии для длительного лечения ОА [2].

Одним из представителей данной группы является диацереин (Д). При пероральном приеме Д диацетилируется в активный метаболит — реин, который практически полностью (>90%) связывается с белками плазмы, достигая пиковой концентрации через 15–30 мин. Период полувыведения реина после приема в дозе 50 мг составляет 4,2 ч. Необходимая доза Д для взрослых — 100 мг в день, ее рекомендуется использовать во время основного приема пищи, что повышает абсорбцию препарата на 24%. Реин выводится из организма преимущественно почками: 20% — в неизменном виде, 60% — в виде глюкуронида и 20% — в сульфатирован-

ной форме. Уменьшение суточной дозы необходимо лишь при тяжелых нарушениях функции почек (при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин). Основное патогенетическое действие Д и его активного метаболита реина при ОА заключается в ингибировании синтеза интерлейкина (ИЛ) 1 β , подавлении экспрессии рецепторов к ИЛ1 на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию данного цитокина [3]. Препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ1, что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути». Внутриклеочно Д блокирует активацию ядерного фактора транскрипции κB (NF- κB), тем самым уменьшая выработку многих провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ1, ИЛ6, оксида азота и металлопротеиназ, вызывающих разрушение компонентов хрящевого матрикса [4]. Кроме противовоспалительного эффекта, Д оказывает антикатаболическое и проанаболическое действие на хрящ и синовию, а также протективное влияние на процессы ремоделирования субхондральной кости [5, 6].

Многочисленные исследования подтвердили клиническую эффективность Д по сравнению с плацебо и практически равнозначное действие с НПВП, но в отличие от них Д обладает некоторым преимуществом, поскольку не вызывает тяжелых побочных явлений, а отдельным свойством препарата является выраженное последствие. Кроме того, существует мнение, что Д может являться альтернативной терапией ОА у больных, которые не могут принимать парацетамол и/или НПВП [7–9]. В отдельных работах продемонстрировано противовоспалительное действие препарата. Так, в 3-месячном сравнительном исследовании 133 пациента с ОА коленных суставов (I–III рентгенологические стадии и вторичный синовит) были рандомизированы на две группы. В 1-ю группу включено 68 больных, получавших Д по 100 мг/сут; во 2-ю группу (контроль) — 65 пациентов, которым назначали ХС 1000 мг/сут + ГС 1000 мг/сут + мелоксикам 7,5 мг/сут. Группы больных были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), рентгенологическим стадиям и данным УЗИ — толщине синовиальной оболочки (СО) и количеству синовиального выпота в коленном суставе. У больных, получавших Д, наблюдалось более выражен-

ное статистически значимое уменьшение толщины СО и объема синовиального выпота в полости сустава: с $6,2 \pm 2,4$ до $2,8 \pm 1,2$ мм ($p=0,001$) и с $36,88 \pm 8,73$ до $5,86 \pm 3,10$ мл ($p=0,00006$) соответственно по сравнению с показателями в контрольной группе: с $5,7 \pm 2,8$ до $3,6 \pm 2,8$ ($p=0,05$) мм и с $37,66 \pm 8,21$ до $21,70 \pm 6,12$ мл ($p=0,001$). Эффект терапии достигнут у 100% пациентов, леченных Д, и только у 43% больных контрольной группы [10]. В другом 6-месячном исследовании данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) также подтверждено противовоспалительное действие Д. В этом исследовании 20 пациентов 1-й группы принимали Д и НПВП при необходимости, а 20 пациентов 2-й группы — только НПВП. К концу наблюдения в 1-й группе по результатам МРТ отмечено статистически значимое уменьшение числа пациентов с синовитом коленных суставов ($p<0,0002$), в то время как во 2-й группе число случаев синовита достоверно не изменилось [11].

Структурно-модифицирующий эффект Д продемонстрирован в 3-летнем рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у 507 больных с первичным ОА тазобедренных суставов. Измерение суставной щели осуществляли при ежегодной рентгенографии тазобедренного сустава. При этом рентгенологическое прогрессирование статистически значимо реже выявлялось у больных, получавших Д, по сравнению с группой плацебо (47,3 и 62,3% соответственно; $p=0,007$). Замедление прогрессирования ОА в течение 3-летнего приема препарата составило в среднем $0,18 \pm 0,25$ мм в год против $0,23 \pm 0,23$ мм в год в группе плацебо [12]. Аналогичные данные получены в двух других плацебоконтролируемых исследованиях, включавших 616 пациентов: на фоне приема Д снижался риск прогрессирования ОА коленных и тазобедренных суставов (сужение суставной щели $>0,5$ мм; отношение рисков, ОР — 0,85; 95% доверительный интервал, ДИ — 0,72–0,99) [13]. Кроме того, в литературе встречаются отдельные описания длительной терапии Д, свидетельствующие о хорошем клиническом и структурно-модифицирующем эффекте препарата. Так, в ходе 7-летнего наблюдения за больной 60 лет с ОА коленных и тазобедренных суставов, которая постоянно принимала Д в дозе 100 мг/сут, при повторных рентгенологических исследованиях отрицательной динамики в коленных суставах не выявлено, в тазобедренных суставах отмечались небольшое сужение суставной щели и появление маленьких остеофитов в области крыш вертлужных впадин, структура головок бедренных костей сохранялась без изменений [14].

В 2016 г. эксперты ESCO подтвердили, что эффективность Д после первого месяца лечения аналогична таковой НПВП и выше, чем у парацетамола. Кроме того, установлено, что препарат оказывает пролонгированное действие на симптомы болезни в течение нескольких месяцев после прекращения лечения [15]. Данные факты позволили экспертам отнести Д к препаратам первой линии для базисной фармакологической терапии ОА [15].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность Д¹ у пациентов с ОА коленных суставов.

В Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой в рамках многоцентровой программы «Остеоартроз: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» проведено открытое исследование, по-

священное оценке эффективности и безопасности Д у пациентов с ОА коленных суставов.

Пациенты и методы. *Критерии включения* в исследование: мужчины и женщины в возрасте 40–75 лет с первичным тибиефemorальным ОА коленных суставов по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР), с болью при ходьбе >40 мм (по ВАШ), со II или III рентгенологической стадией ОА по Kellgren–Lawrence, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии исключения:* вторичный гонартроз (инфекционный артрит, воспалительные заболевания суставов, подагра, псевдоподагра, болезнь Педжета, внутрисуставные переломы, охроноз, акромегалия, гемохроматоз, болезнь Вильсона, первичный хондроматоз); внутрисуставное введение любых препаратов в течение 6 нед до начала исследования; прием пероральных хондропротекторов в течение 3 мес до начала исследования; хондрокальциноз; асептический некроз мыщелков бедренной и большой берцовой костей; операции на коленном суставе; сопутствующие тяжелые заболевания (неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет 1-го типа, тяжелые заболевания печени и почек); острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последнего месяца.

Длительность исследования составила 9 мес (6 мес терапии и 3 мес наблюдения). План исследования включал 6 визитов: 0 — скрининг; 1-й визит — включение в исследование; 2-й визит — через 1 мес после начала терапии; 3-й визит — через 3 мес терапии; 4-й визит — через 6 мес терапии; 5-й визит — через 3 мес после окончания терапии. В ходе каждого визита оценивались: боль при ходьбе по ВАШ, время наступления эффекта, динамика показателей индекса WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность — ФН), состояние здоровья по EQ-5D, суточная потребность в приеме НПВП, безопасность терапии, эффективность лечения по мнению врача и пациента («значительное улучшение», «улучшение», «отсутствие эффекта», «ухудшение» или «затрудняюсь ответить»). Дополнительный критерий эффективности — оценка ответа на терапию по критериям OMERACT–OARSI (статусу «ответивший на лечение» соответствовало улучшение показателей боли или функции на $\geq 50\%$, или ≥ 20 мм по ВАШ, либо улучшение на 20%, или 10 мм по ВАШ, двух из трех следующих показателей: боль, функция, общая оценка состояния пациентом). Статистический анализ проведен с использованием общепринятых статистических методик.

Режим терапии препаратом был стандартный и соответствовал инструкции по применению. Диафлекс назначали по 1 капсуле (50 мг) в день в течение первого месяца с переходом на полную суточную дозу 50 мг 2 раза в день во время основных приемов пищи в течение последующих 5 мес.

В исследование было включено 80 больных (79 женщин и 1 мужчина) с ОА коленных суставов II–III стадий по Kellgren–Lawrence (75% пациентов — II рентгенологическая стадия, 25% — III) в возрасте от 47 до 75 лет (средний возраст — $60,8 \pm 6,8$ года) с длительностью болезни $10,3 \pm 5,7$ года (от 2 до 30 лет), со средним индексом массы тела (ИМТ) $31,8 \pm 5,9$ кг/м² (у 20 пациентов отмечалась избыточная масса тела, у 31 — ожирение 1-й степени, у 10 — 2-й степени, у 7 — 3-й степени).

¹Диафлекс (Rompharm Company).

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Все 80 больных завершили исследование согласно протоколу, выбывших из исследования не было. Соответственно ITT-и PP-популяции^{2,3} не различались, расчет проведен на единую популяцию пациентов, включенных в исследование.

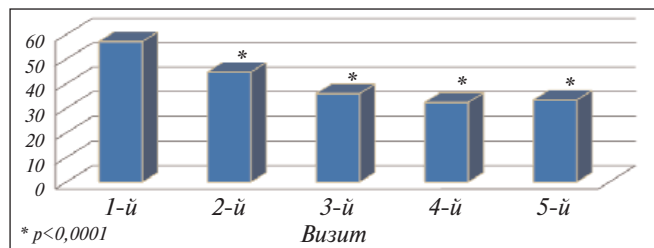


Рис. 1. Боль при ходьбе по ВАШ (в мм)

У большинства пациентов (97,5%) зарегистрировано от 1 до 3 сопутствующих заболеваний (1 – у 33,7% больных, 2 – у 46,2%, 3 – у 12,5%), в единичных случаях – более 4 заболеваний. Наиболее часто встречались артериальная гипертензия (80%), заболевания желудочно-кишечного тракта (17,5%), ишемическая болезнь сердца (10%), заболевания щитовидной железы (10%), варикозная болезнь нижних конечностей (10%), сахарный диабет 2-го типа (8,75%). У 31 (38,7%) из 80 пациентов выявлен метаболический синдром.

Все больные до включения в исследование принимали НПВП, в основном из группы нимесулида и мелоксикама. Длительность приема варьировала от 1 до 4 мес.

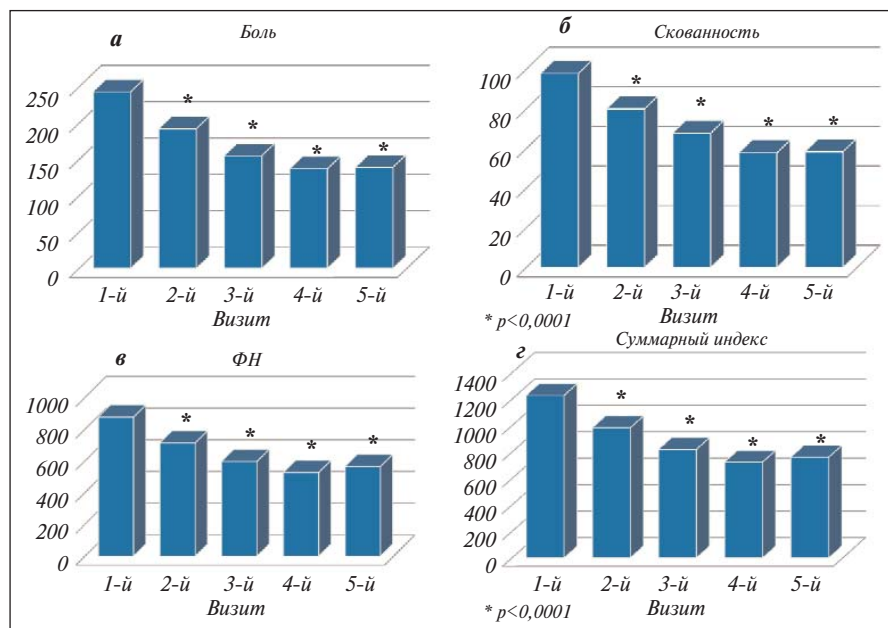


Рис. 2. Оценка показателей с помощью индекса WOMAC (а-г)

Результаты. Данные исследования продемонстрировали статистически значимое уменьшение боли при ходьбе уже ко 2-му визиту, т. е. через 1 мес терапии (57,1±9,7 и 44,7±13,9; p<0,0001). Дальнейшее достоверное улучшение показателей наблюдалось при каждом визите, на протяжении всей 6-месячной терапии. После окончания лечения при наблюдении в течение 3 мес болевой синдром не нарастал, что свидетельствует о хорошем последствии препарата (рис. 1).

При оценке боли, скованности, ФН и суммарного индекса WOMAC достоверное снижение показателей также отмечено к моменту 2-го визита (через 1 мес). Дальнейшее статистически значимое улучшение показателей наблюдалось при каждом визите в ходе терапии, что демонстрирует хороший симптоматический эффект диафлекса. Так, боль по WOMAC в начале терапии составляла 243,8±73,9, через 1 мес терапии – 192,7±85,5, через 3 мес терапии – 155,7±80,96, в конце лечения (через 6 мес) – 137,5±78,9; скованность – 97,8±41,1, 79,9±37,5, 67,7±39,8 и 57,7±38,6 соответственно; ФН – 875,8±250,4, 712,9±282, 595,3±284,8 и 525±305,7; суммарный индекс WOMAC – 1227,9±355,2, 982,9±389, 819±391 и 723,2±407,7; p<0,0001 (рис. 2, а-г). После окончания периода лечения и 3-месячного наблюдения данные показатели практически не увеличивались, что демонстрирует наличие эффекта последствия препарата (табл. 1).

Улучшение качества жизни по EQ-5D (статистически значимое) отмечалось на протяжении всего исследования: в начале терапии – 0,43±0,23, ко 2-му визиту – 0,51±0,18, к 3-му – 0,60±0,14, к 4-му – 0,61±0,14 и через 3 мес после окончания лечения – 0,63±0,11; p<0,0001 (рис. 3).

Оценка состояния здоровья (по ВАШ) в начале и в конце терапии, показала статистически значимое улучшение за период наблюдения: 50,9±10,5 и 67,8±11,3 мм соответственно; p<0,0001 (рис. 4).

При анализе времени наступления эффекта терапии отмечено, что более чем у половины больных (49/61,3%) он был достигнут в течение первого месяца приема препарата, у 23 (28,7%) – в течение 2 мес и только у 3 (3,75%) пациентов – более чем через 2 мес. Отсутствие эффекта зафиксировано у 5 (6,25%) пациентов. Подавляющее число больных (75/80, или 93,8%) ответили на терапию диафлексом (рис. 5).

В начале терапии диафлексом почти все больные (98,8%) принимали НПВП постоянно или по потребности. Через 1 мес лечения 26 (32,5%) пациентов смогли полностью отказаться от приема НПВП, 54 (67,5%) продолжали их использовать ежедневно или по потребности. Таким образом, через 1 мес лечения почти в 1,5 раза уменьшилась необходимость в приеме НПВП (ОР – 1,46; 95% ДИ – 1,25–1,71; p<0,0001). Через 3 мес терапии от НПВП смогли отказаться уже 45 (56,3%) пациентов, продолжили их прием 35 (43,7%), т. е. на фоне лечения диафлексом более чем в 2 раза снизилась потребность в НПВП (ОР – 2,26; 95% ДИ – 1,76–2,9; p<0,0001). Через 6 мес потребность в приеме НПВП уменьшилась в 3,43 раза (ОР – 3,43; 95% ДИ – 2,43–4,85; p<0,000157): 71,2% больных отменили НПВП, 28,8% продолжили их принимать. Эти данные могут свидетельствовать о хорошем симптоматическом и противовоспалительном эффекте диафлекса. Через 3 мес после отмены терапии количество больных, принимавших НПВП, практически не

¹ITT-популяция – популяция пациентов, подлежащих лечению.

³PP-популяция – популяция пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Динамика показателей боли при ходьбе и индекса WOMAC

| Показатель | 1-й | 2-й | Визит 3-й | 4-й | 5-й | p |
|---------------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------|
| Боль при ходьбе, мм | 57,1±9,7 | 44,7±13,9* | 35,96±15,8* | 32,3±15,7* | 33,3±14,5* | 0,0001 |
| Индекс WOMAC: | | | | | | |
| боль | 243,8±73,9 | 192,7±85,5* | 155,7±80,96* | 137,5±78,9* | 139,7±75,1* | 0,0001 |
| скованность | 97,8±41,1 | 79,98±37,5* | 67,7±39,8* | 57,7±38,6* | 58,3±38,2* | 0,0001 |
| ФН | 875,8±250,4 | 712,9±282* | 595,3±284,8* | 525±305,7* | 562,9±297,4* | 0,0001 |
| суммарный | 1227,9±355,2 | 982,9±389* | 819±391* | 723,2±407,7* | 760,9±401,6* | 0,0001 |

* p<0,0001

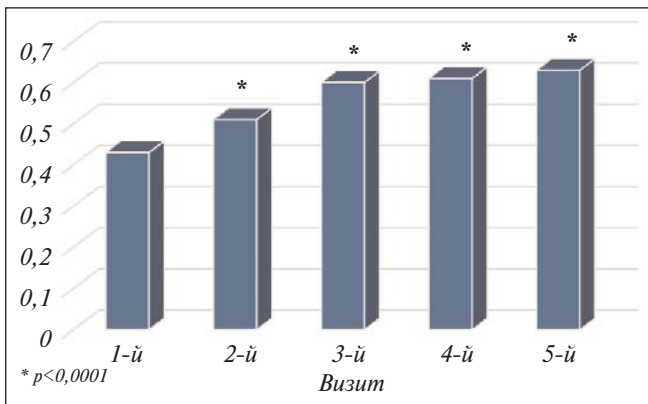


Рис. 3. Качество жизни по EQ-5D

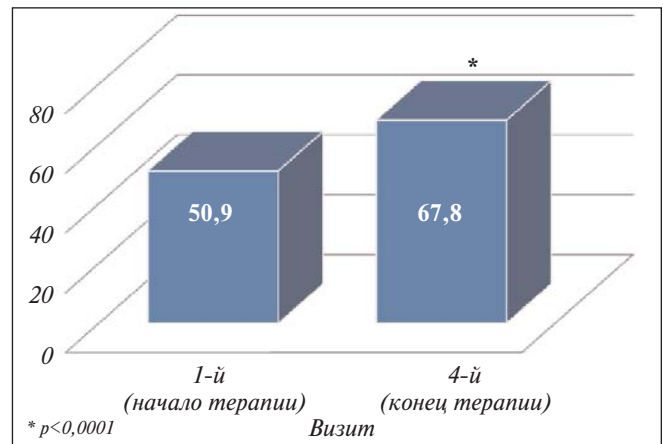


Рис. 4. Оценка состояния здоровья

изменилось, что еще раз подтверждает выраженное последствие препарата.

Оценка эффективности лечения пациентом и врачом была практически сходной. Через 1 мес терапии улучшение состояния отмечали 71,2% больных, через 3 мес – 90%, к концу терапии – 87,5% больных, а к концу периода наблюдения – 81,2%, что также подтверждает эффект последствие диафлекса (рис. 6).

При оценке ответа на терапию по критериям OMERACT–OARSI получены следующие результаты. Улучшение показателей боли по WOMAC: на ≥50% – у 30 (37,5%) пациентов к 4-му визиту (конец терапии) и у 34 (42,5%) к 5-му визиту (через 3 мес после окончания терапии); на ≥20 мм – у 70 (87,5%) пациентов к 4-му визиту и у 63 (78,8%) к 5-му визиту. Улучшение показателей скованности по WOMAC: на ≥50% – у 33 (41,25%) пациентов к 4-му визиту и у 35 (43,75%) к 5-му визиту; на ≥20 мм – у 50 (62,5%) обследованных к 4-му визиту и у 49 (61,25%) к 5-му визиту. Улучшение ФН по WOMAC: на ≥50% – в 46 (57,5%) случаях к 4-му визиту и в 27 (33,75%) к 5-му визиту, а на ≥20 мм – у 74 (92,5%) пациентов к 4-му визиту и у 72 (90%) к 5-му визиту.

Анализ по критериям OMERACT–OARSI продемонстрировал высокий процент ответа на терапию диафлексом, который зарегистрирован у 94% (n=75) больных в конце курса терапии и у 91% (n=73) через 3 мес после окончания лечения (рис. 7).

В целом переносимость терапии была хорошая. Серьезных НР не отмечено. НР выявлены у 10 (12,5%) больных и в основном были связаны с учащением стула. Однако они не стали причиной прерывания терапии и отклонений от протокола исследования (табл. 2).

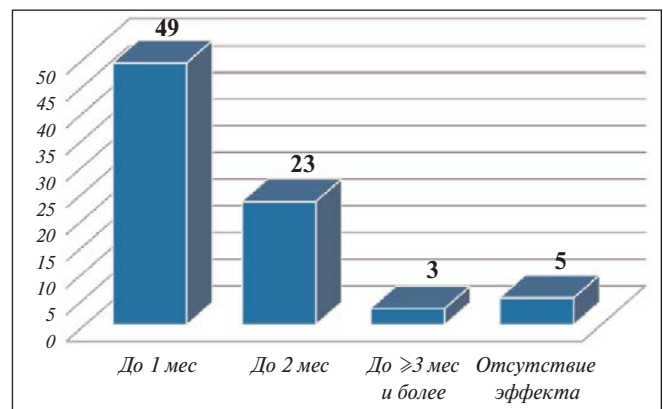


Рис. 5. Время наступления эффекта

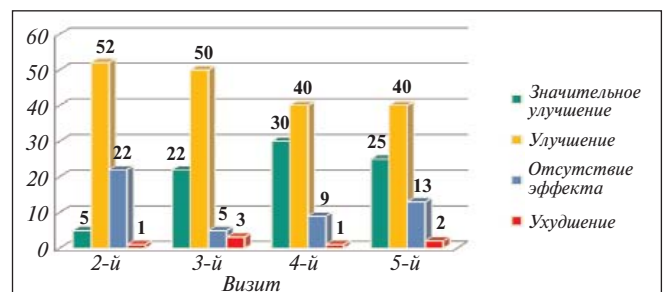


Рис. 6. Эффективность лечения по мнению врача и пациента

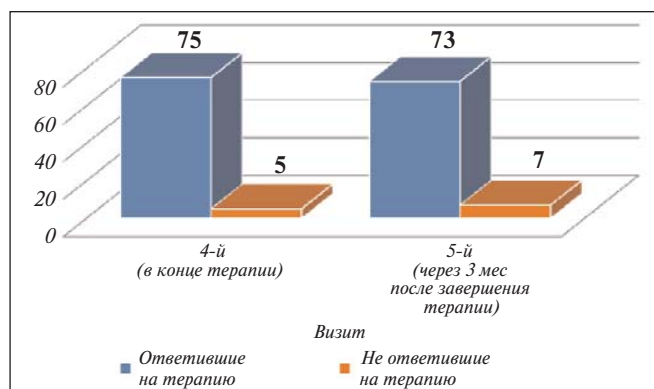


Рис. 7. Оценка ответа на терапию по критерию OMERACT–OARSI

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что диафлекс обладает хорошим симптоматическим и противовоспалительным эффектом: на фоне терапии препаратом наблюдается статистически значимое уменьшение боли, скованности, потребности в НПВП, улучшаются качество жизни и функция суставов. Препарат обладает хорошим профилем безопасности и эффектом последействия как минимум в течение 3 мес после завершения лечения.

Таблица 2. Неблагоприятные реакции

| Количество пациентов | НР | Характеристика НР | Связь НР с приемом препарата |
|----------------------|----------------------------------|---|------------------------------|
| 1 | Изжога | Через 5 дней после начала терапии, длительность – 4 дня, купировалась самостоятельно | Сомнительная |
| 1 | Диспепсия (вздутие, тошнота) | Через 3 дня после начала терапии, длительность – 3 дня, прошла самостоятельно | Сомнительная |
| 1 | Боль в эпигастрии | Через 2 нед после начала терапии, на ЭГДС – геморрагии желудка, к лечению добавлен омепразол 40 мг/сут, отменены НПВП, терапия диафлексом продолжена. На контрольной ЭГДС через 1 мес патологии не выявлено | Сомнительная |
| 7 | Учащение стула до 4–5 раз в день | Через 3–5 дней после начала терапии, длительность – от 7 до 14 дней, прошло самостоятельно | Определенная |

Примечание. ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия.

Обсуждение. В настоящее время накоплен большой опыт использования Д при ОА. Наши результаты согласуются с данными других исследований, в которых продемонстрированы высокая клиническая эффективность и безопасность препарата. В нескольких российских и зарубежных работах также подтверждено симптом-модифицирующее действие Д у больных ОА различных локализаций (коленных, тазобедренных суставов и мелких суставов кистей) [7, 8, 16–18]. На фоне терапии отмечено достоверное снижение показателей боли и улучшение качества жизни больных.

При сравнении диафлекса с другими SYSADOA, в частности с ХС, А.М. Лиля и соавт. [19] наблюдали более быстрый (через 2–4 нед) клинический эффект в отношении симптомов ОА, что скорее связано с особенностями механизма действия Д. Также этими авторами отмечен более выраженный эффект последействия препарата, что было подтверждено снижением суммарного индекса WOMAC и после окончания курса терапии.

В нашем исследовании также зафиксировано быстрое действие диафлекса: у большинства больных (61,3%) эффект наблюдался уже через 1 мес терапии. При отмене препарата на 3 мес (период наблюдения) показатели боли, скованности и ФН сохранились на прежнем уровне, что еще раз подтверждает пролонгированное действие препарата и после его отмены. Данное преимущество препарата было продемонстрировано во многих работах, в том числе в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании К. Pavelka и соавт. [20]. В этом исследовании приняли участие 168 пациентов со II–III стадиями ОА коленных суставов. Больные получали препарат в течение 3 мес, и еще 3 мес составил период наблюдения. Ко 2-му месяцу терапии был получен выраженный обезболивающий эффект, сохранявшийся еще 3 мес после окончания терапии. К концу курса лечения у пациентов, принимавших Д, отмечалось уменьшение боли на 21,6 мм, а у получавших плацебо – только на 9,4 мм, а через 6 мес (период наблюдения) – на 22,5 и 9,3 мм соответственно. В. Rintelen и соавт. [7] провели систематический метаанализ и вновь подтвердили симптом-модифицирующее и противовоспалительное действие препарата: Д значимо улучшал симптомы болезни, имел практически равное действие с НПВП, но в отличие от них обладал выраженным эффектом последействия.

Длительное сохранение эффекта после завершения лечения дает возможность назначать Д курсами, что является экономически выгодным для пациентов с ОА и коморбидностью, поскольку они вынуждены постоянно принимать несколько препаратов по поводу сопутствующей патологии. Кроме того, Д позволяет минимизировать НР у таких пациентов за счет уменьшения дозы, а в дальнейшем и полной отмены НПВП.

При приеме Д в ряде случаев могут возникать разные НР, относительно часто развивается диарея. По данным метаанализов, у 39% больных при лечении Д может наблюдаться как минимум один эпизод диареи или жидкого стула по сравнению с 12% при использовании плацебо [21]. Е.М. Bartels и соавт. [9] показали, что ОР развития диареи на фоне терапии Д по сравнению с плацебо составляет 3,51 (95% ДИ – 2,55–4,83). Как правило, диарея носит легкий или умеренный характер, развивается в первые 2 нед лечения и в большинстве случаев самостоятельно проходит при продол-

жении лечения. Сходные данные получены и в нашем исследовании. У 7 из 80 больных наблюдалось учащение стула до 4–5 раз в день, которое возникло на 3–5-й день терапии, длилось 7–14 дней и проходило самостоятельно. Связь других НР с приемом препарата во всех случаях была сомнительной; наиболее вероятной причиной их развития являлся сопутствующий прием НПВП.

По данным крупного российского исследования по оценке переносимости Д в реальной клинической практике РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе), в котором участвовали 3479 больных, основные НР были связаны с желудочно-кишечным трактом. Зафиксировано учащение стула: исходно отмечалось $5,91 \pm 1,9$ эпизода дефекации в неделю, через 30 дней приема препарата – $7,3 \pm 2,8$ эпизода в неделю ($p < 0,001$). Выраженная диарея разви-

лась только у 30 (0,86%) больных. При этом частота запора существенно снизилась: если исходно он имел место у 15,4% больных, то через 1 мес приема препарата – лишь у 3,8% ($p < 0,001$) [22].

С целью минимизации риска других НР рекомендовано начинать лечение препаратом с половины рекомендуемой дозы (50 мг/сут) в течение 2–4 нед и избегать одновременного назначения слабительных средств [23].

Выводы. Таким образом, на основании данных многочисленных исследований, подтверждающих благоприятное соотношение пользы и риска при применении Д для симптоматического лечения ОА коленных и тазобедренных суставов, он является одним из препаратов первой линии медикаментозной терапии ОА, в том числе у пациентов, имеющих избыточную массу тела, и особенно у больных, которым противопоказаны НПВП или парацетамол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Qvist P, Bay-Jensen AC, Christiansen C, et al. The disease modifying osteoarthritis drug (DMOAD): Is it in the horizon? *Pharmacol Res.* 2008 Jul;58(1):1-7. doi: 10.1016/j.phrs.2008.06.001. Epub 2008 Jun 8.
2. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
3. Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010 Apr;2(2):95-104. doi: 10.1177/1759720X09359104.
4. Martin G, Bogdanowicz P, Domagala F, et al. Rhein inhibits IL-1b – induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis. *Inflammation.* 2003 Aug;27(4):233-46.
5. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ. Диациреин при лечении остеоартрита. Медицинский Совет. 2016;(8):86-91. [Alekseeva LI, Kashevarova NG. Diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Meditsinskii Sovet.* 2016;(8):86-91. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2016-8-86-91
6. Pelletier JP, Lajeunesse D, Reboul P, et al. Diacerein reduces the excess synthesis of bone remodeling factors by human osteoblast cells from osteoarthritic subchondral bone. *J Rheumatol.* 2001 Apr;28(4):814-24.
7. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 25;166(17):1899-906.
8. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD005117.
9. Bartels EM, Bliddal H, Schondorff PK, et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Mar;18(3):289-96. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.006. Epub 2009 Oct 14.
10. Удовика МИ. Диациреин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов с вторичным рецидивирующим синовитом. Научно-практическая ревматология. 2015;(53)6:614-8. [Udovika MI. Diacerein as the drug of choice in the therapy of knee osteoarthritis with secondary recurrent synovitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;(53)6:614-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-614-618
11. Заиграева НК. Оценка эффективности препарата Артрокер при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревматология. 2013;7(4):23-5. [Zaigraeva NK. Evaluation of the efficacy of Arthrocare for knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(4):23-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2434
12. Dougados M, Nguen M, Berdah L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2001 Nov;44(11):2539-47.
13. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 10;(2):CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
14. Балабанова РМ. Применение диациреина для лечения остеоартроза крупных суставов (обзор литературы и собственный опыт). Современная ревматология. 2015;9(3):30–2. [Balabanova RM. Use of diacerein for the treatment of large joint osteoarthritis (A review of literature and the author's own experience). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(3):30–2. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-30-32
15. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging.* 2016 Feb;33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
16. Носков СМ, Красивина ИГ, Широкова КЮ и др. Диациреин в терапии больных остеоартрозом и ожирением. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». 2012. 37 с. [Noskov SM, Krasivina IG, Shirokova KYu, et al. Diacerein therapy in patients with osteoarthritis and obesity. Abstracts of the VII all-Russian conference «Rheumatology in clinical practice». 2012. 37 p.]
17. Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Зайцева ЕМ и др. Оценка эффективности и безопасности диациреина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов. Медицинский совет. 2017;(1s):84-9. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Zaitseva EM, et al. Evaluation of the efficacy and safety of diacerein in patients with osteoarthritis of the hip joints. *Meditsinskii sovet.* 2017;(1s):84-9. (In Russ.)].
18. Леушина ЕА, Симонова ОВ. Клиническая эффективность диациреина при остеоартрозе суставов кистей. Лечащий врач. 2014;(10):90-2. [Leushina EA, Simonova OV. Clinical efficacy of diacerein in osteoarthritis joints of the hands. *Lechashchii vrach.* 2014;(10):90-2. (In Russ.)].
19. Ли́ла АМ, Мартынова ЛВ, Ли́ла ВА. Диациреин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования. Русский медицинский журнал. 2016;(2):70-7. [Lila AM, Martynova LV, Lila VA. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the knee: results of a comparative study. *Russkii meditsinskii*

- zhurnal*. 2016;(2):70-7. (In Russ.)].
20. Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three month treatment period. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):4055-64.
21. Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/docu ment_library/Referrals_document/Diacerein/European_Commission_final_decision/WC500173144.pdf
22. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Оценка переносимости диациреина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе). Научно-практическая ревматология. 2015;53(2): 169–74. [Karateev AE, Alekseeva LI. Estimation of Diacerein tolerability in real clinical practice: results of the racada (retrospective assessment of clinical aspects of using Diaflex in osteoarthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):169–74. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-169-174
23. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum*. 2000 Oct;43(10): 2339–48.

Поступила 5.07.2017

Исследование проведено при поддержке Rompharm Company. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.