

УДК 616.72-002.77-091.8-08

Г.Х. ГАБДУЛИНА, Б.Г. ИСАЕВА, М.Г. НОГАЕВА, М.М. САПАРБАЕВА, Н.М. ДЖУНУСБАЕВА, Г.С. ЖУБАЕВА

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА



Габдулина Г.Х.

Пусковым моментом в развитии остеоартрита (остеоартроза, ОА) является активация под влиянием ядерного фактора NFκB провоспалительных цитокинов и, в частности, интерлейкина-1β.

Целью настоящего исследования было оценить клиническую эффективность и безопасность ингибитора ИЛ-1β диацереина (Диафлекс) у больных с ОА коленных суставов.

Материал и методы. В исследование было включено 30 женщин, соответствующих клиническим критериям диагностики ОА коленных суставов. Оценивали выраженность болевого синдрома в покое и при пальпации по визуальной аналоговой шкале (ВАШ в мм), функциональное состояние больных оценивали по анкете Western Ontario and McMaster University osteoarthritis index (WOMAC). Пациенты принимали препарат в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение первого месяца, затем 2 раза в сутки в течение второго и третьего месяца.

Результаты и обсуждение. На момент включения все пациенты страдали выраженным болевым синдромом. Через 10-14 дней лечения отмечено снижение боли, через месяц снижение было более существенным ($p < 0,01$). При этом у пациентов со II стадией ОА в 11 случаях удалось полностью отменить НПВС, еще 7 человек уменьшили дозу НПВС в 2 раза и 1 пациент продолжил прием НПВП в прежней дозе. При III стадии гонартроза улучшение отмечено к 4-й неделе, а значительное – к концу 8 недели. Через 3 месяца исследования отмечено достоверное снижение ($p < 0,05$) всех показателей по анкете WOMAC (боль в покое и при нагрузке, скованность, ограничения в повседневной деятельности).

Выводы. Данное лекарственное средство обеспечивает ослабление симптомов, начиная с 2–4-й недели лечения, безопасен и хорошо переносим по сравнению с НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит, остеоартроз, диацереин, Диафлекс, терапия.

Для ссылки: Габдулина Г.Х., Исаева Б.Г., Ногаева М.Г., Сапарбаева М.М., Джунусбаева Н.М., Жубаева Г.С. Патогенетические аспекты лечения остеоартрита // Журн. Медицина. – 2015. – №1 (151). – С. 25-28

Остеоартроз (ОА) – гетерогенная группа дегенеративных заболеваний суставов различной этиологии с подобными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и последствиями, характеризующееся дегенерацией суставного хряща и структурными изменениями субхондральной кости, а также явно или скрыто протекающим умеренно выраженным синовитом.

ОА – самое частое заболевание суставов во многих популяциях земного шара, которое обычно манифестирует у лиц старше 40 лет. Например, в России в 2011 г. зарегистрировано 3 млн. 700 тыс. больных ОА, причем ежегодный прирост заболевших (первичная заболеваемость) составляет 745 тыс. [1]. Но эпидемиологическое исследование, проведенное в России, показало, что среди взрослых жителей жалобы на боль и припухание крупных суставов в 53,8% случаев были обусловлены ОА [2].

ОА приводит к большим социально-экономическим потерям, негативно влияет на работоспособность пациента, снижает его жизненную активность и наносит ущерб обществу из-за уменьшения продуктивности труда, повышения стоимости лечения, необходимости выделения дополнительных средств для обслуживания больных [3].

Долгое время ОА считали дегенеративным заболеванием, при котором происходит замедление репаративных процессов в поврежденном хряще в результате биомеханических и биохимических изменений в суставе. Поэтому термин «остеоартроз» соответствует старым представлениям об этом заболевании.

Сейчас накоплены данные, позволяющие рассматривать ОА как воспалительное заболевание сустава и применять термин «остеоартрит», который принят в зарубежной литературе, так как важную роль в патогенезе ОА играют провоспалительные цитокины и, в частности, ИЛ1. При этом заболевании хондроциты экспрессируют рецепторы для ИЛ1, что повышает их чувствительность к данному цитокину, под влиянием которого хондроциты синтезируют протеолитические ферменты – матриксные протеазы (МП), являющиеся агрессивными факторами деградации коллагена и протеогликанов хряща, при этом снижается экспрессия тканевого ингибитора МП. Характерной особенностью хондроцитов при ОА является и гиперэкспрессия фермента циклооксигеназы 2, индуцирующего синтез простагландинов, участвующих в развитии воспаления. ИЛ1 способен влиять на плазминоген, превращая его в

Контакты: Габдулина Гульжан Хамзенична, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова. Тел. +7 777 597 05 32, e-mail: gulzhan63@mail.ru

Contact: Gulzhan Hamzenichna Gabdulina, Associate Professor, Outpatient Therapy Department of Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Tel. + 7 777 597 05 32, e-mail: gulzhan63@mail.ru

активный плазмин, который в свою очередь переводит неактивные про-МП в активную форму, усиливая деградацию внеклеточного матрикса. Катаболическое действие этого цитокина проявляется в его способности стимулировать выработку хондроцитами и синовиоцитами оксида азота, повреждающего внеклеточный матрикс. Кроме того, оксид азота, снижая концентрацию антагониста рецептора ИЛ1 (ИЛ1R), сам активирует ИЛ1. ИЛ1 повышает экскрецию кальция, активирует остеобласты, что снижает интенсивность формирования костной ткани.

Все это свидетельствует о многообразии патофизиологического действия ИЛ1 на катаболизм хряща, субхондральной кости, что выдвигает его на роль мишени в терапевтической стратегии ОА [4].

Диацереин – ацетилированная форма реина, полученная путем этерификации, ингибитор образования ИЛ-1 и его патологических эффектов.

Для сохранения хряща и восстановления гомеостаза в суставе при лечении ОА необходима регуляция синтеза цитокинов и их активности, а также ингибирование свободных радикалов.

Диацереин обладает антикатаболическими и проанаболическими свойствами. В качестве антикатаболического эффекта он ингибирует: стимуляцию цитокинов, таких как ИЛ-1 продукцию MMPs (Pelletier J.P. et al., 1998) [5], ИЛ-1 индуцируемый NO [6], различные свободные радикалы кислорода [7], апоптоз хондроцитов [8] и стимулирует продукцию TIMPs (фактор ингибирования металлопротеаз). Его проанаболические свойства включают стимуляцию факторов роста TGF- β и IGF [9].

Диацереин обладает и противовоспалительным действием, ингибируя ИЛ-1, влияет на воспалительный каскад, обеспечивая ингибирование основных медиаторов, ответственных за распространение и обострение воспалительного процесса при ОА. В конечном итоге это приводит к снижению количества химических медиаторов, таких как простагландины ПГЕ2, ПГD2 и ПГF2, которые, как известно, повышают чувствительность ноцицепторов (болевого рецепторов). Это способствует уменьшению выраженности боли при ОА.

К настоящему времени проведено большое число работ, подтвердивших клиническую эффективность диацереина.

В. Rintelen и соавт. [10] провели систематический метаанализ 19 из 23 РКИ, найденных в различных базах данных и посвященных оценке симптом-модифицирующего действия диацереина, и доказали, что препарат значительно уменьшает симптомы болезни по сравнению с плацебо, имеет практически равное действие с НПВП, но в отличие от них обладает выраженным последствием и не вызывает тяжелых побочных явлений.

Структурно-модифицирующий эффект диацереина изучали в 3-летнем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 507 больных первичным коксартрозом. Измерение суставной щели осуществляли при ежегодной рентгенографии тазобедренного сустава. Достоверно реже выявляли рентгенологическое прогрессирование у больных, получавших диацереин, по сравнению с группой плацебо (47,3 и 62,3%, соответственно, $p=0,007$). Замедлилось прогрессирование ОА в

течение 3-летнего приема препарата: в среднем $0,18\pm 0,25$ мм в год против $0,23\pm 0,23$ мм в год в группе плацебо, что свидетельствует о структурно-модифицирующем действии диацереина. Необходимость эндопротезирования тазобедренных суставов в процессе лечения и через 3 мес после его завершения возникла у 14,5% больных основной группы и 19,8% группы плацебо [11].

Важным преимуществом диацереина является эффект последствия, что показано в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном К. Pavelka и соавт. [12], включавшем 168 больных с II–III стадией первичного гонартроза и выраженностью боли по ВАШ >40 мм, при условии, что она имела место не менее 15 дней за предшествующий месяц без приема НПВП. Завершили 3-месячный курс лечения 152 пациента, которых наблюдали еще в течение 3 мес. Ко 2-му месяцу лечения был получен выраженный анальгетический эффект, остававшийся стабильным и после прекращения терапии. К концу курса лечения (3 мес) у принимавших диацереин зарегистрировано снижение боли на 21,6 мм, у получавших плацебо – на 9,4 мм, а через 6 мес соответственно – на 22,5 и 9,3 мм. Среди нежелательных явлений встречались частый жидкий стул, диарея, гастралгии, которые в большинстве случаев прекращались по мере продолжения приема препарата и не имели клинического значения. У небольшого числа пациентов отмечено изменение окраски мочи. Не зарегистрировано изменения лабораторных показателей, отражающих состояние функции почек и печени.

Метаанализ РКИ, касавшихся эффективности и безопасности диацереина у 2637 больных гонартрозом и коксартрозом, у 9 из которых контролем служило плацебо, у 12 – НПВП, провели В.F. Leeb и В. Rintelen [13]. К концу лечения диацереином снижение выраженности боли было более значимым, чем при терапии НПВП, и к концу наблюдения в группе без терапии (по оценке боли, физического функционирования, значительно меньшему приему анальгетиков «по требованию»). Число побочных явлений при приеме диацереина было сходным с таковым при использовании НПВП, хотя в последнем случае побочные явления были более тяжелыми.

Учитывая вышеизложенное, нами было проведено исследование по изучению применения диацереина (Диафлекс) при лечении больных с гонартрозом.

Цель настоящего исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность ингибитора интерлейкина-1 β диацереина (Диафлекс) у больных с ОА коленных суставов.

Материал и методы

В исследование было включено 30 женщин, соответствующих клиническим критериям диагностики ОА коленных суставов. Пациенты принимали препарат в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение первого месяца, затем 2 раза в сутки в течение второго и третьего месяцев. Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Критериями включения являлись: достоверный диагноз ОА коленных суставов, интенсивность боли в анализируемых суставах >40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), II и III рентгенологические стадии, отсутствие клинически значимых нарушений функции печени и почек,

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных

Показатель	
Количество пациентов	30 (100%)
Возраст, годы	57,5±5,3
ИМТ, кг/м ²	28,2±4,8
Распределение по длительности заболевания:	
меньше 5 лет	14
6-10 лет	11
больше 10 лет	5
Рентгенологическая стадия:	
вторая	19
третья	11

Таблица 2 – Динамика болевого синдрома

Показатель	До лечения	Через 4 недели
Боль при ходьбе (ВАШ, мм)	63,3±13	27,4±4,8
Боль при пальпации (ВАШ, мм)	59,2±13,7	31,6±5,7

подписанное информированное согласие. В исследование не включали пациентов с сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом 1-го типа, обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а также больных, получавших на момент включения в исследование или за 6 месяцев до этого симптоматические лекарственные средства медленного действия.

Оценивали выраженность болевого синдрома в покое и при пальпации по визуальной аналоговой шкале (ВАШ в мм), функциональное состояние больных оценивали по анкете Western Ontario and McMaster University osteoarthritis index (WOMAC).

Результаты и обсуждение

На момент включения все пациенты страдали выраженным болевым синдромом. Через 10-14 дней после применения лекарственного средства отмечено снижение боли, через месяц снижение было более существенным ($p < 0,01$) (табл. 2).

При этом у пациентов со II стадией ОА в 11 случаях удалось полностью отменить НПВС, еще 7 человек уменьшили дозу НПВС в 2 раза и 1 пациент продолжил прием НПВП в прежней дозе. При III стадии гонартроза улучшение отмечено к 4 неделе, а значительное – к концу 8 недели.

Через 3 месяца исследования отмечено достоверное снижение ($p < 0,05$) всех показателей по анкете WOMAC (боль в покое и при нагрузке, скованность, ограничения в повседневной деятельности) (рис. 1).

Среди нежелательных явлений определялись легкая гастралгия и послабление стула, которые не требовали отмены препарата.

Вывод

Таким образом, клинические исследования показали, что Диафлекс обеспечивает ослабление симптомов, начиная с 2–4-й недели лечения, безопасен и хорошо переносим по сравнению с НПВП, побочным эффектом чаще всего является диарея легкой, умеренной степени выраженности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Заболеваемость взрослого населения России в 2011 г. www.rosminzdrav.ru

2 Эрдес Ш.Ф., Галушко Е.А., Бахтина Л.А. и др. Распространенность артралгий и припухания суставов у жителей разных регионов РФ // Научно-практическая ревматология. – 2004. – №4. – С. 42-6

3 Oberhauser C, Escorpizo R, Boonen A et al. Statistical validation of the brief International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set for Osteoarthritis based on a Large International Sample of patients with Osteoarthritis // Arthritis Care Res. 2013. – Vol. 65(2). – P. 177-86. DOI:10.1002/acr.21775

4 Van de Loo FA, Joosten LA, van Lent PL et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alfa, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen-and zymosan – induced arthritis // Arth Rheum. – 1995. – N38(2). – P. 164-72

5 Moldovan F., Pelletier J.P., Jolicoeur F.C. et al. Diacerhein and rhein reduce the ICE-induced IL-1 β and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage // Osteo Cart. – 2000. – Vol. 8. – P. 186-196

6 Pelletier J.P., Mineau F., Fernandes J.C. et al. Diacerhein and Rhein reduce the IL-1 α stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes // J. Rheumatol. – 1998. – N25. – P. 2417-2424

7 Schongen R.N., Giannetti B.M., van de Leur E. et al. Effect of diacetylrhein on the phagocytosis of polymorphonuclear

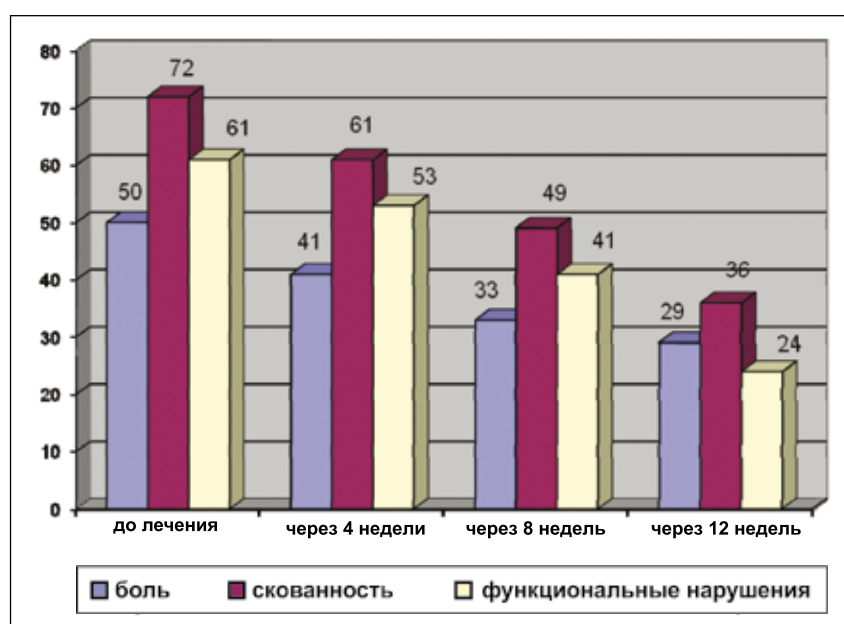


Рисунок 1 – Динамика боли, скованности, функциональных нарушений по WOMAC

leucocytes and its influence on the biosynthesis of hyaluronate in synovial cells // *Arzneim-Forsch/Drug Res.* – 1988. – Vol. 38(1). – P. 744-748

8 Pelletier J.P., Mineau F., Boileau C. et al. Diacerein reduces the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritic cartilage at the same time that it inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 21(2). – P. 171-177

9 Felisaz N., Boumediene K., Ghayor C. et al. Stimulating effect of Diacerein on TGF-R1 and R2 expression in articular chondrocytes cultured with and without IL-1 // *Osteo Cart.* – 1999. – N7. – P. 255-264

10 Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment osteoarthritis // *Arch Int Med.* 2006. – Vol. 166(17). – P. 1899-906

11 Dougades 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 // *Arthr. Rheum.* – 2001. – Vol. 44(11). – P. 2539-47

12 Pavelka K, Trc T, Karpas K et al. The efficacy and safety of Diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period // *Arthr. Rheum.* – 2007. – N56. – P. 4055-64

13 Leeb BF, Rintelen B. Systematic meta-analysis trials with Diacerein in osteoarthritis // *Osteoarth Cartilage.* – 2005. – Vol. 13 (Suppl A). – P. 68

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**Г.Х. ГАБДУЛИНА, Б.Г. ИСАЕВА, М.Г. НОГАЕВА,
М.М. САПАРБАЕВА, Н.М. ДЖУНУСБАЕВА,
Г.С. ЖУБАЕВА**

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ.

ОСТЕОАРТРИТ ЕМІНІҢ ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

Остеоартриттың (остеоартроз, ОА) дамуында NFκB ядролық факторының ықпалының астында қабыну цитокиндердің белсендіру болып табылады, дербес жағдайда, интерлейкин – 1β.

Зерттеудің мақсаты тізе буынының остеоартрозы (ОА) бар науқастарда ИЛ-1β ингибиторының диациреиннің (Диафлекс) клиникалық эффективтілігін және қауіпсіздігін бағалау.

Материал және әдістері. Зерттеуге 30 әйел қатысты, клиникалық критерийлері бойынша тізе буынының ОА сәйкес келеді. Науқастар препаратты бір ай бойы тәулігіне 50 мг 1 рет, кейін тәулігіне 2 рет екі, үш ай бойы қабылдады. Ауру синдромының айқындылығын тыныштық жағдайда және пальпация жасау арқылы визуальді аналог шкаласы (ВАШ, мм), ал науқастардың функциональді қызметің Western Ontario and

McMaster University osteoarthritis index (WOMAC) анкетасы бойынша бағалады.

Нәтижелері және талқылауы. Барлық науқастарда емнің алдында айқын ауру синдромы болды. Ем қабылдағаннан 10-14 күннен кейін ауру сезімі төмендеді, бір айдан кейін айтарлықтай азайды (p<0,01). ОА ІІ сатысы бар 11 науқастарда толығымен СЕҚҚП алынып тасталды, тағы 7 адам СЕҚҚП дозасын 2 есеге азайтты және 1 науқас СЕҚҚП бұрынғы дозасын қабылдап отырды. Гонартроздың ІІІ сатысында жақсару емнің 4-ші аптасында, ал айқын жақсыру – 8-ші аптаның соңында байқалды. Жағымсыз жағдайлар жеңіл гастралгия және үлкен дәретінің босаңсуы болып табылды, бірақ препаратты науқастар қабылдап отырды.

Қорытынды. Сонымен, клиникалық зерттеудің нәтижесі бойынша, осы дәрілік препарат ауру симптомдарын емнің 2–4-ші аптасынан бастап төмендетеді, қауіпсіз және басқа да СЕҚҚП қарағанда жақсы тасымалданады.

Негізгі сөздер: *остеоартрит, остеоартроз, диациреин, Диафлекс, терапия.*

S U M M A R Y

**G.H. GABDULINA, B.G. ISAYEVA, M.G. NOGAEVA,
M.M. SAPARBAYEVA, N.M. JUNUSBAYEVA,
G.S. ZHUBAYEVA**

*Kazakh National Medical University
n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.*

PATHOGENETIC ASPECTS OF THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Starting point in the development of osteoarthritis (osteoarthrosis, OA) is the activation under the influence of nuclear factor NFκB proinflammatory cytokines, such as IL-1β.

The purpose of this study was to evaluate the safety and clinical efficacy of the inhibitor of IL-1β diacerein (Diaflex) in patients with OA of the knee.

Material and methods. The study included 30 women who meet the clinical criteria for the diagnosis of knee OA. Patients took the drug, 50 mg 1 time per day during the first month, then 2 times a day during the second and third month. Severity of pain at rest and on palpation on a visual analog scale (VAS mm), the functional status of patients was assessed by questionnaire Western Ontario and McMaster University osteoarthritis index (WOMAC).

Results and discussion. At enrollment, all patients suffered severe pain. 10-14 days after treatments decreased pain, one month decline was more significant (p < 0.01). Thus in patients with stage II of OA in 11 cases it was possible to abolish NSAIDs, 7 more reduced dose of NSAIDs in 2 times and 1 patient continued NSAID at the same dose. In stage III gonarthrosis improvement noted in the fourth week, and significant – by the end of 8 weeks. Among the adverse events were determined by light stomachalgia and loose stools that did not require discontinuation of the drug.

Conclusion. Thus, clinical studies have shown that the drug provides relief of symptoms, ranging from 2-4 weeks of treatment, safe and well tolerated compared with NSAIDs.

Key words: *osteoarthritis, osteoarthrosis, diacerein, Diaflex, therapy.*

Статья поступила в редакцию 15.01.2015 г.