

УДК 616.72-002-007.248:615.276

**О.В. МАШКУНОВА**<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы,<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, г. Алматы

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА: ФОКУС НА ДИАЦЕРЕИН



Остеоартрит рассматривается в настоящее время не как единая болезнь, а скорее как синдром, объединяющий различные фенотипические субтипы болезни, например, метаболический, возрастной, генетический, травматический. Индивидуализированная терапия ОА во многом обусловлена его фенотипом или гетерогенностью. Одним из симптоматических препаратов медленного действия для лечения ОА является диацереин, механизм действия которого заключается в ингибировании продукции и патофизиологических эффектов интерлейкина-1.

**Цель исследования.** Изучение эффективности, переносимости и безопасности диацереина (орцерины) у пациентов с остеоартритом.

**Материал и методы.** Проводилось открытое, неконтролируемое проспективное исследование по изучению эффективности и безопасности Орцерины (компании «Macleods Pharmaceuticals Ltd») у пациентов с остеоартритом. Проанализированы результаты по эффективности и безопасности лечения Орцерином у 35 пациентов за 12 недель лечения.

**Результаты и обсуждение.** На фоне проводимой терапии отмечалось значительное снижение выраженности боли по сравнению с исходным уровнем. Большинство пациентов оценили результат лечения как «хороший» или «превосходный». Более высокая оценка результатов лечения была отмечена у пациентов, страдавших остеоартрозом кистей, в сравнении с гонартрозом и коксартрозом. На фоне проводимой терапии у большинства больных, принимавших НПВП, удалось отменить или снизить дозу этих препаратов. Побочные действия были минимальны и выражались в виде диареи, частого мочеиспускания.

**Вывод.** Орцерин продемонстрировал высокую клиническую эффективность, безопасность, хорошую переносимость, редкое возникновение побочных эффектов, обладает двойным действием: анальгезирующим и противовоспалительным, и структурно-модифицирующим.

**Ключевые слова:** диацереин, Орцерин, остеоартрит, эффективность, безопасность.

Остеоартрит (ОА), рассматривается в настоящее время не как единая болезнь, скорее как синдром, объединяющий различные фенотипические субтипы болезни, например, метаболический, возрастной, генетический, травматический и др. [1, 2]. И хотя причины таких состояний многообразны, развитие болезни во всех случаях обусловлено клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, которые возникают при макро- или микроповреждениях и при этом активируются ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы, костное ремоделирование и образование остеофитов. Таким образом, согласно современным представлениям ОА является результатом взаимодействия возрастных, гормональных, генетических и средовых факторов [3, 4].

Согласно последним эпидемиологическим исследованиям распространенность в популяции симптоматического ОА (остеоартрита) коленного сустава составляет примерно 10%, тазобедренного – 5–7% [5]. В ближайшее время распространенность этого заболевания будет неуклонно расти, что связано с увеличением продолжительности жизни населения и процентного соотношения лиц с ожирением в возрасте 60 лет и старше. ОА представляет собой серьез-

ную социально-экономическую проблему, являясь одной из ведущих причин стойкой потери трудоспособности. По данным EULAR (2003), риск нетрудоспособности вследствие ОА коленных суставов равен риску, связанному с заболеваниями сердца, ОА находится на 4-м месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на 8-м месте – у мужчин [5, 7, 9].

Диагноз ОА основывается на комбинации клинических симптомов и данных рентгенологического исследования суставов [2]. Изменения на рентгенограммах выявляются у каждого второго индивидуума без клинических симптомов остеопороза. Для распознавания этого заболевания наиболее широко используются диагностические критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов (ACR) [3].

Индивидуализированная терапия ОА во многом обусловлена его фенотипом или **гетерогенностью**.

Можно выделить следующие фенотипы этого заболевания – по патогенезу (первичный (идиопатический), вторичный); локализации (гонартроз, коксартроз, ОА суставов кистей, полиостеоартроз); характеру прогрессирования; основной причине болевого синдрома; наличию, выраженности и локализации воспаления (синовит, периартрит);

**Контакты:** Машкунова Ольга Васильевна, канд. мед. наук, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы. Тел.: + 7 705 209 32 22, e-mail: omashkun@mail.ru

**Contacts:** Olga Vasilevna Mashkunova, PhD, assistant professor of Outpatient Therapy KazNMU n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Ph.: + 7 705 209 32 22, e-mail:omashkun@mail.ru

коморбидности; наличию и выраженности функциональной недостаточности [10, 11, 12].

Одним из таких важных моментов является субхондральная кость (СХК). Во многих исследованиях, проводимых в последние десятилетия, было продемонстрировано, что развитие субхондрального остеосклероза и формирование остеоцитов часто предшествуют первым изменениям в суставном хряще и последующему сужению суставной щели. В дальнейшем было показано, что нарушения архитектоники СХК могут способствовать прогрессированию ОА [13, 14, 15].

Изменения, формирующиеся в СХК при ОА, во многом обусловлены метаболическими нарушениями. Важную роль в ускорении метаболических процессов СХК играет нарушение регуляции метаболизма костных клеток. Одна из причин этого – дефицит половых гормонов, приводящий к нарушению функционирования триад остеопротегерин/рецептор, активирующий фактор транскрипции NFκB/лиганд этого рецептор (OPG/RANK/RANKL), что проявляется повышением экспрессии RANKL стромальными клетками. RANKL, связываясь с RANK, экспрессируемым на предшественниках остеокластов, стимулирует их дифференцировку и функциональную активность зрелых клеток [6, 7]. При этом также снижается экспрессия антагониста RANK – OPG – стромальными клетками и остеобластами [16, 17, 18].

Одновременно с усилением костной резорбции происходит замедление костеобразования – уменьшение пролиферации остеобластов и их функциональной активности, вероятно, связанное со снижением продукции инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) и трансформирующего фактора роста β (ТФРβ). Среди других механизмов рассматривается снижение уровня костного морфогенного белка человека (ВМР7) члена семейства ТФРβ [9], потенциально способного усиливать костеобразование. В то же время выявлено повышение содержания в СХК антагонистов ВМР [10].

Следствием ускорения метаболических процессов в СХК являются неполноценная минерализация костной ткани и снижение ее биомеханических свойств [11, 12]. Но при ОА меняется не только архитектура СХК, наблюдаются изменение фенотипа и нарушение функции остеобластов и остеокластов [13, 14], продуцирующих различные цитокины, факторы роста, простагландины и лейкотриены, которые транспортируются в вышележащий хрящ и инициируют деградацию суставного хряща [15, 16]. Усиление локального синтеза интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, фактора некроза опухоли (ФНО) и ИЛ17 тоже способствует ускорению остеокластогенеза и костной резорбции [17, 18].

Как уже было сказано выше, значительное место в патогенезе ОА отводится цитокинам. Наибольший интерес представляют ИЛ1 и ФНОα. Данные цитокины, продуцируемые активированными синовиоцитами, мононуклеарами и хондроцитами, регулируют экспрессию мРНК ММП. Хондроциты реагируют на выброс ИЛ1 снижением синтеза компонентов матрикса и усилением секреции ММП, способных вызывать деградацию хрящевой ткани [17, 18, 19].

Важнейшую роль в поддержании воспаления и деградации коллагена II типа играют ММП и ММП13. Известно, что

при ОА снижается содержание естественного ингибитора ИЛ1β – антагониста рецептора ИЛ1 (ИЛ1Ra), что способствует усилению катаболического эффекта ИЛ1β на хрящевую ткань. Также установлено, что хондроциты при ОА экспрессируют значительно большее количество p55ФНОα-рецепторов, вследствие чего повышается чувствительность хрящевой ткани к воздействию ФНОα. Следовательно, указанные особенности могут быть точкой приложения лекарственных средств при ОА [15, 17, 19].

Одним из симптоматических препаратов медленного действия для лечения ОА (SYSADOA – Symptomatic slow-activ drug in osteoarthritis) является диацереин, механизм действия которого заключается в ингибировании продукции и патофизиологических эффектов ИЛ-1. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что существенный положительный эффект от его применения наступает через 2–4 нед. от начала приема препарата с клинически значимыми отличиями от плацебо на 4–6-й нед. [15, 16, 20]. Улучшение симптомов заболевания наблюдается также и через некоторое время после окончания курса терапии (так называемый «эффект последствия»), что является важным позитивным фактором, влияющим на долгосрочную стратегию лечения ОА.

Диацереин обладает уникальным механизмом действия, отличающим его от других лекарственных препаратов для лечения ОА. В частности, в многочисленных исследованиях было показано эффективное ингибирование диацереином продукции и активности ИЛ-1 и других катаболических цитокинов, которые экспрессируются при ОА, что сопровождалось уменьшением степени деградации хрящевой ткани [7, 8]. Этому способствовало также снижение активности плазмина, ММП и других протеаз, оказывающих отрицательное влияние на матрикс хряща. Кроме того, в исследовании N. Felisazetal. (1999) было продемонстрировано, что диацереин обладает способностью увеличивать экспрессию трансформирующих факторов роста (TGF-β1 и -β2) в культуре хондроцитов, что приводило к увеличению числа и активности клеток с повышением образования гиалуронана, коллагена и протеогликанов [12, 13, 19].

Эта точка зрения подтверждена результатами исследования M. Dougados. et al (2001), которые провели оценку структурно-модифицирующего действия диацереина у больных первичным коксартрозом [10]. Авторы установили, что рентгенографическое прогрессирование (сужение суставной щели тазобедренного сустава не менее чем на 0,5 мм) в группе больных, принимавших диацереин, было значительно менее выражено и развивалось позднее по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо. Важным преимуществом диацереина является также установленный факт наличия эффекта последствия при его применении, что было продемонстрировано в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании K. Pavelka et al. [11].

Большой интерес к ДР, обладающему оригинальным механизмом действия, доказанным лечебным потенциалом и относительно хорошей переносимостью привел к появлению на фармакологическом рынке нескольких генериков этого препарата. Одним из них является Орцерин, зарекомендовавший себя как удачное средство для лечения ОА.

Этот препарат активно используется врачами, и в настоящее время назрела необходимость клинических исследований, подтверждающих его клинические достоинства [21].

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности торговой формы диацереина компании «Macleods Pharmaceuticals Ltd» Орцерина (ОР).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проводилось открытое, неконтролируемое проспективное исследование по изучению эффективности и безопасности Орцерина у пациентов с остеоартритом. Проанализированы результаты по эффективности и безопасности лечения Орцерином у 35 пациентов за 12 недель лечения. Критериями включения являлись: достоверный диагноз ОА, боль, по крайней мере, в трех суставах, интенсивность боли в анализируемых суставах >40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), II и III рентгенологические стадии, необходимость приема НПВП, отсутствие клинически значимых нарушений функции печени и почек, 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. ОР давался в дозе 50 мг в сутки через 30 минут после еды в течение месяца, затем по 50 мг 2 раза в сутки в течение 2 месяцев, суммарный курс приема ОР составил, согласно инструкции применения, 3 месяца.

В исследовательскую карту были внесены следующие параметры: выраженность боли до и через 4, 12 нед после назначения ОР, оценка удовлетворенности результатом лечения по 6-балльной шкале (где «0» – отсутствие эффекта, а «5» – превосходный эффект), наличие симптомов со стороны ЖКТ (прежде всего диареи), а также сывороточный

уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратами-нотрансферазы (АСТ).

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы SPSS 17.0. Средние количественные значения в нашей работе представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверность различий количественных параметров оценивалась с помощью Т-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных по критерию  $\chi^2$  и точному тесту Фишера.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне проводимой терапии отмечалось снижение выраженности боли: с  $87,5 \pm 5,99$  до  $21,6 \pm 12,3$  мм по ВАШ, т. е. на 68,3% по сравнению с исходным уровнем. Большинство пациентов оценили результат лечения как «хороший» или «превосходный» (соответственно 4 и 5 баллов по уровню удовлетворенности). Более высокая оценка результатов лечения была отмечена у пациентов, страдавших остеоартрозом кистей, в сравнении с гонартрозом и коксартрозом: «хорошую» или «отличную» оценку дали 81,4 и 69,5% соответственно ( $p < 0,001$ ). У больных коксартрозом снижение боли по ВАШ оказалось менее выраженным (с  $71,3 \pm 16,7$  до  $26,4 \pm 16,5$ ), в сравнении с гонартрозом (с  $70,0 \pm 17,5$  до  $21,7 \pm 17,5$ ).

На фоне проводимой терапии у большинства больных, принимавших НПВП (56,1%), удалось отменить или снизить дозу этих препаратов.

У части больных на фоне проводимой терапии отмечались различные неприятные ощущения со стороны ЖКТ. Наиболее часто отмечались такие симптомы, как чувство «тяжести в эпигастрии» и метеоризм. В подавляющем большинстве случаев эти симптомы, по мнению лечащих врачей, носили слабый или умеренно выраженный характер.

На фоне лечения отмечалось умеренное увеличение частоты актов дефекации. Если исходно она составляла  $5,91 \pm 1,9$ , то к концу периода наблюдения –  $7,3 \pm 2,8$  в неделю ( $p < 0,001$ ). В то же время выраженная диарея (>3 эпизодов неоформленного или жидкого стула в день) развилась лишь у 2 (5,7%) больных. При этом частота запоров существенно снизилась, если исходно они были отмечены у 15,4% больных, то через месяц приема ОР лишь у 3,8% ( $p < 0,001$ ).

В среднем достоверной динамики уровней АЛТ и АСТ отмечено не было: до лечения они составили  $24,8 \pm 10,1$  и  $25,7 \pm 10,2$  ед/л, после лечения –  $27,6 \pm 16,7$  и  $27,5 \pm 18,4$  ед/л соответственно.

Кроме того, были отмечены такие НР, как потемнение мочи ( $n=2$ ), частое мочеиспускание ( $n=1$ ).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов с остеоартритом

| №  | Клинические признаки   | Количественные показатели                          |
|----|--|--|
| 1  | Всего больных  | 35   |
| 2  | Женщин   | 29 (82%)   |
| 3  | Мужчин   | 6 (18%)  |
| 4  | Средний возраст больных  | $40,7 \pm 9,8$ года                                |
| 5  | Средняя длительность заболевания (годы)  | $6,5 \pm 1,9$ года                                 |
| 6  | Пациенты, получающие НПВП (диклофенак, мелоксикам, нимесулид, эторикоксиб, кетопрофен) | Регулярно – 100%; по требованию – 0                |
| 7  | Пациенты, получающие гиалуронат натрия внутрисуставно, мидокалм, алфлутоп              | 16 (45%)   |
| 8  | Рентгенологическая стадия ОА   | II – 22 (64%)<br>III – 13 (36%)<br>IV – 0          |
| 9  | СРБ до начала лечения ОР, г/л  | $87,64 \pm 5,99$                                   |
| 10 | ВАШ до начала лечения ОР, мм   | $87,5 \pm 12,3$                                    |
| 11 | Клинические формы ОА   | Гонартроз – 20<br>Коксартроз – 5<br>ОА кистей – 10 |

Таблица 2 — Динамика показателей суставного синдрома на фоне лечения ОР

| Клинический признак                             | До лечения | После лечения (через 12 недель) |
|---|------------|---------------------------------|
| Боли в покое (ВАШ мм)                           | 37,5±11,3  | 22,5±8,2* p<0,01                |
| Боли при движении (ВАШ мм)                      | 79,5±12,3  | 43,5±11,7* p<0,01               |
| Боль при пальпации (ВАШ мм)                     | 87,5±14,6  | 19,5±12,3* p<0,01               |
| Остаточные боли (ВАШ мм)                        | -          | 11,5±8,4* p<0,01                |
| Регистрация побочных явлений (отмена препарата) | -          | 2 (5,7%)                        |

### ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, подавляющее большинство больных, леченных ОР, отметили существенное уменьшение суставных болей и высоко оценили назначенную терапию. Так, 86% пациентов определили результат лечения как «хороший» или «отличный». Конечно, столь значимый ответ на лечение нельзя объяснить только действием ОР, ведь помимо этого препарата использовались и другие эффективные средства – НПВП, алфлутоп, миорелаксанты, внутрисуставное введение ГК и др. По сути, речь может идти о суммарной оценке эффективности комплексной терапии, направленной на различные звенья патогенеза острой или хронической боли.

Таким образом, проведя ретроспективный анализ результатов применения ДР (Орцерин, «Macleods Pharmaceuticals Ltd»), мы можем заключить, что использование этого препарата в комплексном лечении ОА ассоциируется с быстрым и значительным уменьшением выраженности суставной и мышечно-скелетной боли. Большинство больных, получавших Орцерин, отметили хороший эффект терапии. Специфические НР при его использовании – диарея и гепатотоксические реакции – отмечались достаточно редко. Этот факт тем более важен, что треть наших пациентов представляли лица в возрасте >65 лет, большинство из которых имели серьезные коморбидные заболевания. Очевидно, что подобные осложнения не могут считаться принципиально важной проблемой, ограничивающей назначение ОР в реальной клинической практике. Тем не менее, при использовании ОР требуется контроль состояния больных, особенно при наличии тяжелой сопутствующей патологии, заболеваний печени или склонности к развитию диареи.

### ВЫВОДЫ

1. Применение симптоматического препарата медленного действия – диациреина (Орцерина «Macleods Pharmaceuticals Ltd») у больных с ОА продемонстрировало высокую клиническую эффективность, безопасность, хорошую переносимость, редкое возникновение нежелательных реакций.

2. Орцерин продемонстрировал быстрый (через 2–4 нед.) клинический эффект в отношении симптомов ОА, в т. ч. при поражении мелких суставов кистей, что, вероятно, связано с особенностями механизма действия препарата.

3. Назначение Орцерина, относящегося к группе SYSADOA, позволяет минимизировать развитие побочных эффектов у коморбидных больных за счет уменьшения дозы (длительности назначения) НПВП и других лекарственных средств.

4. Более предпочтительными являются терапевтические курсы продолжительностью 3 мес., а наличие у этих препаратов эффекта последствия позволяет проводить курсовую терапию ОА.

5. У Орцерина наблюдался выраженный эффект последствия, что подтверждает нарастание положительной динамики индекса WOMAC и после окончания 12-месячного курса терапии. Полученные результаты мы связываем с механизмом действия диациреина.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

Статья опубликована при поддержке компании «Macleods Pharmaceuticals Ltd».

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Pelletier J.P., DiBattista J.A., Roughley P. et al. Cytokines and inflammation in cartilage degradation // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 1993. – P. 545–568
- 2 Dozin B., Malpeli M., Camardella L. et al. Response of young, aged and osteoarthritic human articular chondrocytes to inflammatory cytokines: molecular and cellular aspects // *Matrix Biol.* – 2002. – Vol. 21(5). – P. 449–459
- 3 Rediske J., Koehne C.F., Zhang B., Lotz M. The inducible production of nitric oxide synthase in human chondrocytes // *Osteoarthritis Cartilage.* – 1994. – Vol. 2. – P. 199–206
- 4 Barnes P.J., Karin M. Nuclear factor-kappa B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 336(15). – P. 1066–1071
- 5 Nguyen M., Dougados M., Berdah L., Amor B. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip // *Arthritis Rheum.* – 1994. – Vol. 37(4). – P. 529–536
- 6 Pelletier J.P., Yaron M., Haroui B. et al. Diacerein in osteoarthritis of the knee // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43(10). – P. 2330–2348
- 7 Martel-Pelletier J., Mineau F., Jolicoeur F.C. et al. In vitro effects of Diacerein and Rhein on IL-1 and TNF- $\alpha$  systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 753–762.
- 8 Sanchez C., Mathy-Hartert M., Deberg M.A. et al. Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 65 (3). – P. 377–388
- 9 Felisaz N., Boumediene K., Ghayor C. et al. Stimulating effect of Diacerein on TGF- $\beta$ 1 and  $\beta$ 2 expression in articular chondrocytes cultured with and without IL-1 // *Osteo. Cart.* – 1999. – Vol. 7. – P. 255–264
- 10 Dougados M., Nguyen M., Berdah L. et al. for the ECHODIAN Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year, placebo-controlled trial // *Art. Rheum.* – 2001. – Vol. 44(11). – P. 2539–2547
- 11 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 // *Arthr.Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – P. 4055–4064

12 Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with Diacerhein in the treatment osteoarthritis // *Arch.Int.Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 1899–1906

13 Conaghan P.G., Kloppenburg M., Schett G., Bijlsma J.W. EULAR osteoarthritis ad hoc committee. Osteoarthritis research priorities: a report from a EULAR ad hoc expert committee // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73(8). – P. 1442–1445. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204660. Epub 2014 Mar 13

14 Smith E., Hoy D.G., Cross M. et al. The global burden of other musculoskeletal disorders: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73(8). – P. 1462–1469. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204680. Epub 2014 Mar 3

15 Murphy L., Helmick C.G. The impact of osteoarthritis in the United States: a population-health perspective // *Am J Nurs.* – 2012. – Vol. 112(3 Suppl 1). – P. 13–19. doi: 10.1097/01.NAJ.0000412646.80054.21

16 Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г. и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. – Москва: ИМА-ПРЕСС, 2013. – 134 с.

17 Балабанова Р.М., Алексеева Л.И. Ингибция интерлейкина-1 – новый подход к лечению остеоартроза // *Медицинский совет.* – 2010. – Vol. 7(7). – P. 40–42

18 Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014. <http://www.ema.europa.eu/>

19 Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – Vol. 64(5). – P. 669–681. Epub 2004 Oct 7. doi:10.1136/ard.2004.028886

20 PRAC recommends suspension of diacerein-containing medicines. Committee cites concerns over gastro-intestinal side effects and liver toxicity. 6 December 2013 EMA/679264/2013/rev.2. <http://www.ema.europa.eu/>

21 Sharma A., Rathod R., Baliga V.P. An open prospective study on postmarketing evaluation of the efficacy and tolerability of diacerein in osteo-arthritis of the knee (DOK) // *J Indian Med Assoc.* – 2008. – Vol. 106(1). – P. 54–56, 58

## REFERENCES

1 Pelletier JP, DiBattista JA, Roughley P. et al. Cytokines and inflammation in cartilage degradation. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1993;545–68

2 Dozin B, Malpeli M, Camardella L. et al. Response of young, aged and osteoarthritic human articular chondrocytes to inflammatory cytokines: molecular and cellular aspects. *Matrix Biol.* 2002;21(5):449–59

3 Rediske J, Koehne CF, Zhang B, Lotz M. The inducible production of nitric oxide synthase in human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 1994;2:199–206

4 Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappa B: a pivotal

transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.* 1991;336(15):1066–71

5 Nguyen M, Dougados M., Berdah L., Amor B. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):529–36

6 Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B. et al. Diacerein in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 2000;43(10):2330–48

7 Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC. et al. In vitro effects of Diacerein and Rhein on IL-1 and TNF- $\alpha$  systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *J. Rheumatol.* 1998;25:753–62

8 Sanchez C, Mathy-Hartert M, Deberg MA. et al. Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads. *Biochem. Pharmacol.* 2003;65(3):377–88

9 Felisaz N, Boumediene K, Ghyor C. et al. Stimulating effect of Diacerein on TGF- $\beta$ 1 and  $\beta$ 2 expression in articular chondrocytes cultured with and without IL-1. *Osteo. Cart.* 1999;7:255–64

10 Dougados M, Nguyen M, Berdah L. et al. for the ECHODIAN Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year, placebo-controlled trial. *Art. Rheum.* 2001;44(11):2539–47

11 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. *Arthr.Rheum.* 2007;56:4055–64

12 Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with Diacerhein in the treatment osteoarthritis. *Arch. Int. Med.* 2006;166:1899–906

13 Conaghan PG, Kloppenburg M, Schett G, Bijlsma JW; EULAR osteoarthritis ad hoc committee. Osteoarthritis research priorities: a report from a EULAR ad hoc expert committee. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1442–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204660. Epub 2014 Mar 13.

14 Smith E, Hoy DG, Cross M, et al. The global burden of other musculoskeletal disorders: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1462–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204680. Epub 2014 Mar 3.

15. Murphy L, Helmick CG. The impact of osteoarthritis in the United States: a population-health perspective. *Am J Nurs.* 2012;112(3);1:13–9. doi: 10.1097/01.NAJ.0000412646.80054.21.

16 Karateev AE, Alexeyeva LI, Filatova EG, et al. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike* [Analgesics agents in therapeutic practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 134

17 Balabanova RM, Alekseeva LI. Inhibition of interleukin-1 – a new approach to the treatment of osteoarthritis. *Meditinskii sovet = Medical advice.* 2010;7(7):40–2 (In Russ.)

18 Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014. Available from: <http://www.ema.europa.eu/>

19 Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis:

report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):669–81. Epub 2004 Oct 7. doi:10.1136/ard.2004.028886

20 PRAC recommends suspension of diacerein-containing medicines. Committee cites concerns over gastro-intestinal side effects and liver toxicity. 6 December 2013 EMA/679264/2013/rev.2. Available from: <http://www.ema.europa.eu/>

21 Sharma A, Rathod R, Baliga VP. An open prospective study on postmarketing evaluation of the efficacy and tolerability of diacerein in osteo-arthritis of the knee (DOK). *J Indian Med Assoc.* 2008;106(1):54–6, 58

#### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

##### О.В. МАШКУНОВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті, Алматы қ.,

<sup>2</sup>ҚР ДСЭҚМ Кардиология және ІА ҒЗИ, Алматы қ.

#### ОСТЕОАРТРОЗДЫ ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ ЕМДЕУ: ДИАЦЕРЕИНГЕ НАЗАР

Остеоартрит бүгінгі таңда бірыңғай сырқат емес, дұрыс сырқаттың әртүрлі фенотиптік субтиптерін біріктіретін синдром ретінде қаралады, мысалы, метаболизмдік, жас ерекшелігі, генетикалық, жарақаттық. ОА жеке терапиясы көптеген жағдайда оның фенотипімен немесе гетерогенділігімен себептелген. ОА емдеу үшін баяу әсері бар симптоматикалық препараттардың бірі әсер ету механизмі интерлейкин-1 өнімді және патофизикалық әсерлерді ингибируде тұратын диацереин болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты.** Остеоартрит бар пациенттерде диацереиннің (Орцериннің) тиімділігін, емнің жүруін және қауіпсіздігін зерттеу.

**Материал және әдістері.** Остеоартрит бар пациенттерде орцериннің тиімділігі мен қауіпсіздігін зерттеу бойынша ашық, бақыланбайтын проспективті зерттеу жүргізілді. 35 пациентте 12 апта емдеу ішінде орцеринмен емдеудің тиімділігі мен қауіпсіздігі бойынша нәтижелерге талдау жүргізілді.

**Нәтижелері және талқылауы.** Жүргізілген терапияның аясында бастапқы деңгеймен салыстырғанда ауру көрінісінің едәуір төмендегені байқалды. Пациенттердің көбі емдеу нәтижелерін «жақсы» және «тамаша» ретінде бағалады.

Гонартрозбен және коксартрозбен салыстырғанда, білезіктің остеоартрозына шалдыққан пациенттерде емдеудің жоғарырақ нәтижелері байқалған болатын. Жүргізілген терапияның аясында СЕҚП қабылдаған сырқаттардың көбінде осы препараттарды

қабылдауды тоқтатуға немесе мөлшерін азайтуға сәті түсті. Жанама әсерлер минималды болды және іш өту, несептің жиі шығу түрінде байқалды.

**Қорытынды.** Орцерин клиникалық тиімділікті, қауіпсіздікті, жақсы төзушілікті, жанама әсерлердің сирек пайда болуын көрсетті, ауырсынуды басатын және қабынуға қарсы, сондай-ақ құрылымды-түрлендіретін екі есе әсері бар.

**Негізгі сөздер:** диацереин, орцерин, остеоартрит, тиімділік, қауіпсіздік.

#### SUMMARY

##### O.V. MASHKUNOVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kazakh national medical university n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.,

<sup>2</sup>Research Institute of Cardiology and Internal Diseases Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan, Almaty c.

#### PATHOGENETIC TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS: FOCUS ON DIACEREIN

Osteoarthritis is considered currently not a single disease, rather as a syndrome combining different phenotypic subtypes of the disease, for example, metabolic, developmental, genetic, traumatic. Individualized treatment of OA is largely due to its phenotype or heterogeneity. One of slow-acting symptomatic drugs for the treatment of OA is diacerein which mechanism of action is to inhibit the production and pathophysiological effects of interleukin-1.

**Research objective.** Study of the efficacy, tolerability and safety of diacerein (orcerin) in patients with osteoarthritis.

**Material and methods.** An open, uncontrolled prospective study was conducted on the efficacy and safety of orcerin in patients with osteoarthritis. The results on the efficacy and safety of treatment with orcerin in 35 patients over 12 weeks of treatment.

**Results and discussion.** Under pressure of the therapy there was a significant reduction in the severity of pain compared to baseline. Most patients rated the result of the treatment as “good” or “excellent.” The higher estimate results of treatment was seen in patients suffering from osteoarthritis of the hands, compared with gonarthrosis and coxarthrosis. Under pressure of the therapy in the majority of patients taking NSAIDs it became possible to cancel or reduce the dose of these drugs. Adverse effects were minimal and expressed in the form of diarrhea, frequent urination.

**Conclusion.** Orcerin demonstrated high clinical efficacy, safety, well-tolerated, a rare occurrence of adverse effects, has a dual action: analgesic and anti-inflammatory, and structurally modifying.

**Key words:** diacerein, orcerin, osteoarthritis, efficacy, safety.

Для ссылки: Машкунова О.В. Патогенетическое лечение остеоартроза: фокус на диацереин // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 7 (169). – P. 79-84

Статья поступила в редакцию 27.06.2016 г.

Статья принята в печать 15.07.2016 г.