

# Характер боли при остеоартрозе, подходы к лечению

Балабанова Р.М.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское ш., 34А

*Остеоартроз (ОА) — широко распространенное заболевание, особенно среди лиц старшей возрастной группы, основным клиническим проявлением которого является боль в коленных и тазобедренных суставах. Для купирования боли используют нестероидные противовоспалительные препараты с учетом их влияния на соматические болезни и хрящ. К препаратам, оказывающим патогенетическое действие при ОА, относится диацереин, блокирующий провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли и интерлейкин 1. Эффективность и безопасность генерического препарата артрокер показана в работах зарубежных и отечественных исследователей.*

**Ключевые слова:** остеоартроз; интерлейкин 1; диацереин; артрокер.

**Контакты:** Римма Михайловна Балабанова; [balabanova@iramn.ru](mailto:balabanova@iramn.ru)

**Для ссылки:** Балабанова Р.М. Характер боли при остеоартрозе, подходы к лечению. Современная ревматология. 2014;(2):103–106.

## *Pain type in osteoarthritis. Approaches to treatment*

*Balabanova R.M.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia  
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522*

*Osteoarthritis (OA) is a common disorder, seen most often in older patients. The main clinical symptom is pain in the knee and hip joints. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are used to arrest pain taking into account the effect they have on somatic diseases and the cartilage tissue. Diacerein is one of the drugs exhibiting a pathogenetic effect in OA patients: it inhibits proinflammatory cytokines, tumor necrosis factor and interleukin 1. The effectiveness and safety of the generic drug arthrocare were demonstrated in foreign and Russian studies.*

**Keywords:** osteoarthritis; interleukin 1; diacerein; arthrocare.

**Contacts:** Rimma M. Balabanova; [balabanova@iramn.ru](mailto:balabanova@iramn.ru)

**Reference:** Balabanova R.M. Pain type in osteoarthritis. Approaches to treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):103–106. (In Russ.)

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-103-106>

В последние годы проблеме остеоартроза (ОА) придается большое значение. В первую очередь это обусловлено высокой распространенностью этой патологии среди взрослого населения. По данным статистических отчетов Минздрава России, число пациентов с ОА в 2012 г. составляло 3 996 тыс. (3429,7 на 100 тыс. взрослого населения), что значительно превышает аналогичные показатели для других ревматических заболеваний. 60% пациентов с ОА — лица нетрудоспособного возраста (женщины старше 55 лет и мужчины старше 60 лет): в 2011 г. их было 2262 тыс., в 2012 г. — 2 395 тыс. Число первично зарегистрированных больных с этой патологией ежегодно увеличивается: если в 2011 г. этот показатель составлял 650,5 на 100 тыс. населения, то в 2012 г. он достиг 665,1 [1]. Эти цифры не отражают истинной распространенности болезни, так как статистические отчеты включают лишь пациентов, обратившихся в лечебные учреждения.

ОА наносит огромный экономический ущерб с учетом затрат на медицинское обслуживание, потерь трудоспособности, необходимости эндопротезирования суставов при прогрессировании болезни. Поэтому ранняя диагностика и

раннее начало терапии ОА имеют первостепенное значение для сохранения нормального качества жизни пациентов.

ОА — хроническое медленно прогрессирующее воспалительное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются все компоненты сустава: синовиальная оболочка, субхондральная кость, хрящ, связочно-мышечный аппарат. В последние годы показано, что при ОА происходят изменения и в структуре костной ткани [2].

Основное клиническое проявление ОА — боль, по поводу которой пациенты обращаются к врачу. В возникновении боли участвуют различные механизмы, преимущественно воспалительного характера (см. таблицу).

Суставной хрящ не может быть источником болевых ощущений, так как не имеет иннервации, но его истончение повышает нагрузку на субхондральную кость, ремоделирование которой приводит к образованию остеофитов, микропереломов, что вызывает болевые ощущения в суставах. Структурные изменения суставов не всегда ассоциируются с болью. Это подтверждается исследованиями, в которых проводилось сравнение рентгенологических и клинических

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

проявлений при ОА [3]. В то же время Н.Г. Кашеварова и соавт. [4] показали, что боль является одним из факторов риска и прогрессирования гонартроза. При наблюдении в течение 5 лет 110 женщин 42–80 лет авторы отметили более значимое рентгенологическое прогрессирование ОА у пациентов с максимально выраженной болью и сделали заключение, что выраженность боли может служить предиктором прогрессирования ОА. Поэтому купирование боли является важнейшим компонентом комплексной терапии ОА.

Согласно национальным рекомендациям по лечению ОА [5], к препаратам, модифицирующим симптомы болезни, относятся быстро действующие средства – анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), трамадол и медленно действующие – так называемые хондропротекторы.

«Простые» анальгетики (парацетамол) могут использоваться у больных с умеренно выраженной болью без признаков воспаления. НПВП – препараты первого ряда для купирования боли и воспаления при ОА, однако при их выборе, особенно у лиц пожилого возраста, следует учитывать их переносимость и безопасность в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и возможность развития сердечно-сосудистых катастроф, снижения функции почек, печени [6]. В исследовании МЕРИДИАН на основании анализа анкетирования почти 6 тыс. врачей амбулаторного звена показано, что для купирования боли 66,8% ревматологов предпочитают назначать селективные в отношении циклооксигеназы (ЦОГ) 2 препараты, в частности мелоксикам (42,3%), нимесулид (25,2%) [7]. При выборе НПВП для купирования боли при ОА необходимо оценивать их влияние на хрящ. К хондропротективным НПВП относят ацеклофенак, мелоксикам, нимесулид. По данным метаанализа [6], наиболее безопасны в отношении риска развития ЖКТ-кровотечений ацеклофенак и целекоксиб: сравнительный риск – 1,42 и 1,4 соответственно против 5,6 у напроксена. В то же время риск возникновения кардиоваскулярных катастроф наименьший у напроксена (1,09) и наиболее высокий у эторикоксиба (2,0).

Для уменьшения нежелательных явлений (системное действие), возникающих при пероральном/парентеральном или ректальном применении НПВП, у пожилых пациентов, особенно с коморбидными заболеваниями, требующими медикаментозной терапии, можно использовать локальные формы этих препаратов. При накожном нанесении лекарственного средства в зависимости от объема сустава увеличивается концентрация его действующего вещества в очаге воспаления и не повышается концентрация в плазме [8].

Медленно действующие симптоматические препараты оказывают не только позитивное влияние на выраженность боли и функцию суставов, но и хондропротективное действие. Наиболее изучена эффективность сульфатированных глюкозаминогликанов (хондроитина сульфата и глюкозамина) как в монотерапии, так и в комбинированной форме [9].

Воспалительная боль при ОА в основном связана с субхондральной костью, процессами регуляции костеобразования, в котором участвуют гормоны, факторы роста, цитокины. Особая роль отводится провоспалительным цитокинам – интерлейкину (ИЛ) 1, 6, 17, медиаторам воспаления – простагландинам, лейкотриенам. При ОА хондроциты экспрессируют рецепторы для ИЛ1, что повышает их чувствительность к этому цитокину, под влиянием которого хондроциты синтезируют протеолитические ферменты – матриксные

## Причины боли при ОА

Ткань	Механизм боли
Синовиальная оболочка	Воспаление
Субхондральная кость	Внутрикостная гипертензия
Костная ткань	Микропереломы
Связки	Растяжение
Энтезисы	Воспаление
Капсула сустава	Воспаление, растяжение
Мышцы	Спазм

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 [10].

ИЛ1 влияет на плазминоген, способствуя превращению его в активный плазмин, который в свою очередь переводит неактивные про-МП в активную форму, усиливая деградацию внеклеточного матрикса. Катаболическое действие ИЛ1 проявляется в его способности стимулировать выработку хондроцитами и синовиоцитами оксида азота (NO), повреждающего внеклеточный матрикс. Кроме того, NO, снижая концентрацию антагониста рецептора ИЛ1 (ИЛ1ар), сам активизирует ИЛ1. NO влияет на апоптоз хондроцитов, который в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых. ИЛ1β повышает экскрецию кальция, активирует остеобласты, что приводит к снижению интенсивности формирования костной ткани. Уменьшение под его влиянием концентрации остеокальцина способствует разрушению субхондральной кости. Все это свидетельствует о многообразии патофизиологического воздействия провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ1, на катаболизм хряща, субхондральной кости и делает этот цитокин мишенью терапевтической стратегии при ОА [11].

Основное патогенетическое действие диацереина и его активного метаболита реина (ацетилированная форма реина) при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ1, подавлении экспрессии рецепторов к ИЛ1 на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию этого цитокина. Диацереин опосредованно повышает концентрацию ИЛ1ар, что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути».

Внутриклеточно метаболит блокирует активацию и транслокацию NFκB в ядро, снижая тем самым экспрессию NFκB-зависимых генов, в том числе ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО) α, ИЛ1, 6, NO и МП, способствующих усиленному разрушению компонентов хрящевого матрикса. Реин способен блокировать и «восходящий» путь сигналинга киназ (MEK/ERK), особенно в условиях гипоксии хондроцитов.

Проанаболическое действие препарата на хрящ проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста: трансформирующего фактора роста 1β и 2β, влияющего на активность хондроцитов и их способность продуцировать

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

протеогликан и коллаген, что способствует восстановлению структуры хряща. Выявлено также его свойство увеличивать синтез гиалуроната синовиальными клетками.

Взаимоотношению процессов минерализации в субхондральной кости и прогрессированию ОА уделяется пристальное внимание [2]. К настоящему времени проведено большое число работ, подтвердивших клиническую эффективность диацереина [12, 13].

Структурно-модифицирующий эффект диацереина изучали в 3-летнем рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 507 больных с 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,  $p=0,007$ ). Меньшей была скорость прогрессирования в течение 3-летнего приема препарата: в среднем  $0,18 \pm 0,25$  мм в год против  $0,23 \pm 0,23$  мм/год в группе плацебо, что свидетельствует о структурно-модифицирующем действии диацереина. В эндопротезировании тазобедренных суставов в период лечения и через 3 мес после его завершения нуждались 14,5% больных основной группы и 19,8% группы плацебо [14].

В отечественной литературе имеются данные о клиническом эффекте артрокера — генерика артродарина [15–17]. С.М. Носков и соавт. [18] представили результаты открытого рандомизированного полугодового исследования, в котором оценивали не только клинические параметры, но и данные рентгенологического исследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных ОА, которые в течение 3 мес получали либо диацереин (артрокер) + НПВП (1-я группа) либо только НПВП (2-я группа). Для оценки последнего препарата после прекращения терапии пациентов наблюдали еще 3 мес. В 1-й группе достоверно уменьшились выраженность боли в покое и ночная боль, улучшилось качество жизни по опроснику SF-36, потребность в НПВП через 3 мес снизилась на 22%, к 6-му мес — на 15%. Уменьшения потребности в НПВП у пациентов 2-й группы не отмечено. По данным МРТ у пациентов 1-й группы не выявлено уменьшения толщины хрящевой пластинки, но уменьшилась выраженность синовита, что расценено как влияние диацереина на воспаление и замедление прогрессирования ОА.

Интересно, что при сравнении эффективности трех препаратов: хондроитина сульфата, диацереина и зинаксина при 3-месячном курсе лечения особых различий не получено: выраженность боли по ВАШ до и после лечения для хондроитина сульфата составила 51,8 и 26,8 мм, для диацереина — 52,6 и 31,1 мм, для зинаксина — 52 и 35 мм соответственно. 50% улучшение достигнуто соответственно у 65, 70, 45% больных, т. е. у пациентов, получавших диацереин, отмечены лучшие результаты [18].

Представляют интерес данные об увеличении секреции инсулина у больных сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом на фоне приема диацереина, что очень важно и для пациентов с ОА, имеющих эти заболевания [19].

В Индии было проведено открытое мультицентровое постмаркетинговое исследование, которое включало 7923 больных гонартрозом, получавших в течение 12 нед 100 мг/сут диацереина. Отмечено снижение выраженности боли по ВАШ к 4-й неделе на 21,8% и к концу исследования на 59,9%. Эффект лечения оценили как хороший и очень хороший 82,3% больных. Из нежелательных явлений отмечены: диарея в 2,9% случаев, гастрит в 0,99%, абдоминальный дискомфорт в 0,44%, тошнота в 0,61%, рвота в 0,3%. Нежелательные явления были слабо или умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения. [20]

Таким образом, по современным представлениям, в патогенезе ОА важную роль играет воспаление, затрагивающее все структуры сустава, что требует проведения активного лечения, направленного на различные звенья иммунного воспаления. Диацереин продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при лечении ОА коленных и тазобедренных суставов.

Важной проблемой у пожилых больных ОА являются коморбидные заболевания, в частности остеопороз, опасность которого заключается в возникновении переломов, чаще всего в области шейки бедра, с последующей необходимостью эндопротезирования сустава. Поэтому в комплексную терапию у таких пациентов необходимо включать препараты, влияющие на процессы костеобразования [2].

Представленные данные свидетельствуют о многокомпонентном генезе боли при ОА, купирование которой требует комплексного подхода с использованием как НПВП, так и препаратов, влияющих на патогенез болезни.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2012 г. Статистические материалы МЗ РФ. Москва; 2013. Доступ по ссылке: [http://www.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/018/700/original/1\\_Zabolevaemosty\\_vsego\\_naseleniya\\_Rossii\\_v\\_2012\\_godu.DOC?1390980203](http://www.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/018/700/original/1_Zabolevaemosty_vsego_naseleniya_Rossii_v_2012_godu.DOC?1390980203) [Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2012 g. Statisticheskie materialy MZ RF. Moscow; 2013. Available from: [http://www.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/018/700/original/1\\_Zabolevaemosty\\_vsego\\_naseleniya\\_Rossii\\_v\\_2012\\_godu.DOC?1390980203](http://www.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/018/700/original/1_Zabolevaemosty_vsego_naseleniya_Rossii_v_2012_godu.DOC?1390980203)]
2. Зайцева ЕМ, Алексеева ЛИ, Насонов ЕЛ. Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция ранелата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):696–702. [Zaitseva EM, Alekseeva LI, Nasonov EL. Pathogenesis of osteoarthritis and substantiation of the use of strontium ranelate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):696–702. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-696-702>.
3. Lachance L, Sowers M, Jamadar D, et al. The experience of pain and emergent osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9(6):527–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/joca.2000.0429>.
4. Кашеварова НГ, Зайцева ЕМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ. Боль как один из факторов риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2013;(51)4:387–90. [Kashevarova NG, Zaitseva EM, Smirnov AV, Alekseeva LI. Pain as one of the risk factors for progression of knee osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;(51)4:387–90. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1249>.
5. Алексеева ЛИ. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 573–88. [Alekseeva LI. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National management]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 573–88.]
6. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ и др. Обезболивающие пре-

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

- параты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 66–85.
- [Karateev AE, Alekseeva LI, Filatova EG, et al. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike* [Anesthetizing preparations in therapeutic practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 66–85.]
7. Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурыканов МВ, Сыровегин АВ. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. Российский журнал боли. 2012;3(36–37):10–4. [Yahno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syrovegina AV. The results of open multicenter study «Meridian» for assessment of pain syndromes prevalence in ambulatory and therapeutic preferences of physicians. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2012;3(36–37):10–4. (In Russ.)]
8. Moore RA, Tramer MR, Carall D. Quantitative systemic review of topically applied NSAIDs. *Brit Med J*. 1998;316:333–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.316.7128.333>.
9. Алексеева ЛИ. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении остеоартроза. *Consilium medicum*. 2009;11(9):100–4. [Alekseeva LI. Symptomatic preparations of the slowed-down action at osteoarthritis treatment. *Consilium medicum*. 2009;11(9):100–4. (In Russ.)]
10. Van de Loo F, Joosten LA, van Lent PL, et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan – induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(2):164–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380204>.
11. Pelletier JP, Mineau F, Boileau C, et al. Diacerein reduce the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritis cartilage at the same time that it inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(2):171–7.
12. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with Diacerein in the treatment osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1899–906. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.17.1899>.
13. 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. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):4055–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23056>.
14. 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. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2539–47. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200111\)44:11%3C2539::AID-ART434%3E3.0.CO;2-T](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200111)44:11%3C2539::AID-ART434%3E3.0.CO;2-T).
15. 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. С. 37. [Noskov SM, Krasivina IG, Shirokova KYu, et al. *Diatseroin v terapii bol'nykh osteortrozom i ozhireniem* [Diatseroin in therapy of patients osteoartroz and obesity]. Tezisy VII Vserossiiskoi konferentsii «Revmatologiya v real'noi klinicheskoi praktike». 2012. P. 37.]
16. Леушина ЕА, Симонова ОВ. Клиническая эффективность диациреина при остеоартрозе суставов кистей. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». 2012. С. 109. [Leushina EA, Simonova OV. *Klinicheskaya effektivnost' diatseroina pri osteoartroze sustavov kistei* [Clinical efficiency diatseroin at osteoarthritis of joints of brush-es]. Tezisy VII Vserossiiskoi konferentsii «Revmatologiya v real'noi klinicheskoi praktike». 2012. P. 109.]
17. Заигрова НК. Оценка эффективности препарата Артрокер® при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревматология. 2013;(4):23–5. [Zaigrova NK. Evaluation of the efficacy of Arthrocare® for knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;(4):23–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2434>.
18. Носков СМ, Широкова К, Шерина Т и др. Симптом-модифицирующие препараты медленного действия при остеоартрозе коленных суставов. Врач. 2013;(5):47–51. [Noskov S, Shirokova K, Sherina T, et al. Sustained-release symptom-modifying drugs for knee osteoarthritis. *Vrach*. 2013;(5):47–51. (In Russ.)]
19. Ramos-Zavala MG, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naïv patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1591–4. DOI: 10.2337/dc11-0357. Epub 2011 May 24.
20. 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 Jan;106(1):54–6, 58.