

Р.М.БАЛАБАНОВА, д.м.н., Л.И.АЛЕКСЕЕВА, д.м.н., профессор, НИИР РАМН, Москва

Ингибция интерлейкина-1 —

НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОАРТРОЗА

Остеоартроз (ОА) является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, особенно у лиц старшей возрастной группы. Диагноз ОА, несмотря на технический прогресс и внедрение в медицинскую практику сонографии суставов, компьютерной томографии, магниторезонансной техники, часто ставится на поздних сроках болезни из-за отсутствия болевого синдрома, который является, как правило, основной причиной обращаемости к врачу.

ОА характеризуется, прежде всего, потерей суставного хряща с вовлечением в патологический процесс субхондральной кости, связок, капсулы сустава и синовиальной оболочки, в которой развивается основной воспалительный процесс, приводящий к нарушению структуры хряща, образованию остеофитов, нарушению конгруэнтности суставных поверхностей. Следствием этих процессов является болевой синдром, нарушение функции сустава, ухудшение качества жизни пациентов вплоть до потери трудоспособности и инвалидизации. В отчете ВОЗ указано, что ОА коленных суставов занимает четвертое место по инвалидности среди женщин и восьмое — среди мужчин. Лечение ОА до сих пор остается сложной проблемой. Оно должно быть многокомпонентным, включающим как фармакологические, так и нефармакологические методы.

В последние годы особое внимание обращено на интерлейкин (ИЛ)-1, играющий важную роль в патогенезе ОА. ИЛ-1 обладает способностью влиять 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 ИЛ-1 проявляется в его способности стимулировать выработку хондроцитами и синовиоцитами оксида азота, способного повреждать внеклеточный матрикс.

Ингибирующее влияние на выработку и активность ИЛ-1 оказывает препарат диацереин, являющийся ацетилированной формой ренина. Фармакокинетика препарата хорошо изучена: при пероральном приеме диацереин быстро абсорбируется с последующим деацетилированием и превращением в активный метаболит — реин, пиковая концентрация которого в плазме достигается через 15–30 мин. Реин почти полностью связывается с белками плазмы (>90%). У здоровых лиц период полувыведения реина составляет 4,2 часа после приема первой дозы (50 мг) и возрастает до 7,5 часов после девятого приема препарата с 12-часовым интервалом. Выводится реин из организма преимущественно почками: 20% в неизменном виде, 60% — в виде глюкуронида и 20% — в сульфатированной форме. У здоровых добро-

вольцев фармакокинетика диацереина не меняется после повторных приемов 25 мг, 75 мг дважды в день по сравнению с однократным приемом 50 мг. Уменьшение суточной дозы необходимо лишь при тяжелых нарушениях функции почек (при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин). Рекомендуется прием диацереина во время еды.

Основное патогенетическое действие диацереина при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ-1, подавлении экспрессии рецепторов к ИЛ-1 на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию этого цитокина.

Препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ-1, что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути». Внутриклеточно реин блокирует активацию и транслокацию NFκB в ядро, снижая этим экспрессию NFκB-зависимых генов, в том числе ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов: ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, оксид азота и МП, способствующих усиленному разрушению компонентов хрящевого матрикса.

Реин способен блокировать и «восходящий» путь сигналинга киназ — MEK/ERK, особенно в условиях гипоксии хондроцитов. На эксплантатах хряща больных ОА было показано, что диацереин способен тормозить синтез ИЛ-1 конвертирующего фермента (ИКФ) в поверхностных и глубоких зонах хряща на 35% и 45% соответственно [Moldovan F, et al., 2000].

Проанаболическое действие препарата на хрящ проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста: ТФР β-1 и ТФР β-2, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликан и коллаген, что способствует восстановлению структуры хряща. Выявлена также его способность увеличивать синтез гиалуроната синовиальными клетками [Pelletier J.P., et al., 2003].

К настоящему времени проведено большое число работ, подтвердивших клиническую эффективность диацереина. Для определения оптимальной терапевтической дозы диацереина проведено многоцентровое РДСПК исследование на 484 больных гонартрозом, которые получали препарат в трех дозах: 50, 100, 150 мг/день в течение 16 недель. Все три дозы имели преимущество над

платцебо по всем клиническим параметрам: боли, индексу WOMAC, но побочные явления (послабление стула) развивались чаще при приеме 150 мг/день, что позволило считать оптимальной суточной дозой диацереина — 100 мг [Pelletier J.P., et al., 2000].

Rintelen B. и соавт. (2006) провели систематический метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований из 23 найденных в различных базах данных по оценке симптом-модифицирующего действия диацереина, доказав, что препарат значительно улучшает симптомы болезни по сравнению с платцебо, имеет практически равное действие с НПВП, но в отличие от них обладает выраженным последствием и не вызывает тяжелых побочных явлений, характерных для НПВП.

Метаанализ РКИ по эффективности и безопасности диацереина у 2637 больных с гонартрозом и коксартрозом, в 9 из которых контролем служило платцебо, в 12— НПВП, провели Leeb B. и соавт. К концу лечения диацереином снижение выраженности боли было более значимо, чем на терапии НПВП, как и к концу наблюдения без терапии (по оценке боли, физического функционирования, значительно меньшему приему анальгетиков «по требованию»). Рейтинг диацереина по побочным явлениям был сходным с НПВП, хотя при приеме последних побочные явления были более тяжелыми [Leeb B.F., et al., 2005].

Наши наблюдения за пациентами с гонартрозом (2—3 ст. по Kellgren), получившими 3-месячный курс

лечения препаратом артрокер (диацереин) по 50 мг дважды в день, подтвердили клиническую эффективность препарата. Снижение выраженности боли было отмечено через 3—4 недели от начала приема препарата, что позволило двоим пациенткам отменить ранее принимаемые ими НПВП (мелоксикам-1 и нимесулид-1). У одной пациентки эффект последствия сохранялся в течение 4 месяцев после прекращения приема диацереина. Из побочных явлений имело место лишь изменение цвета мочи и послабление стула в первые 2 недели лечения.

Таким образом, представленные клинические исследования показали, что артрокер (диацереин) является перспективным препаратом для лечения различных форм ОА. Клинический эффект, проявляющийся уменьшением выраженности боли и улучшением функции суставов, развивается, как и у всех медленнодействующих препаратов, через 2—4 недели лечения и, что особенно важно, сохраняется после прекращения приема препарата в течение 1—3 месяцев. Это свойство, вероятно, можно использовать для интермиттирующей схемы лечения, что улучшит приверженность к терапии. Диацереин обладает структурно-модифицирующим действием при ОА тазобедренных суставов. Дальнейшие длительные контролируемые когортные исследования смогут оценить его влияние на структуру болезни и при других формах ОА.



Инновационный противоревматический препарат

Артрокер (диацереин) в лечении остеоартроза:

Результаты 23 исследований указывают на доказательный характер эффекта диацереина при лечении остеоартроза (ОА), достоверное разделение диацереина и платцебо, сходную степень эффективности диацереина и НПВП, наличие периода последствия даже через 3 месяца после прекращения лечения.

Arch Intern Med. 2006 Sep 25;166(17):1889-906

Исследование ECHOHAN (Evaluation of Chondromodulating Effect of Diacerin in OA of the Hip): платцебо-контролируемое исследование хондротропного эффекта диацереина. Исследование продолжалось 3 года. 567 пациентов получали диацереин (50 мг 2 р.д.) или платцебо. У пациентов, получавших диацереин 3 месяца, затронута суставная щель в тазобедренных суставах была на 32% больше, чем у пациентов, получавших платцебо. У пациентов, получавших диацереин, прогрессирование уменьшения суставной щели было меньше. Это уменьшение составило 0,18 мм/год в первый год, и 0,13 мм/год в конце 3 года лечения. Через 3 года у пациентов, получавших диацереин, сужение суставной щели было достоверно меньше, чем у пациентов, получавших платцебо. Доказан структурно-модифицирующий эффект диацереина. Доказано, что диацереин хорошо переносится.

Rheum Med. 2002 Jan 12;31(1 Pt 2):7-9.
Arthritis Rheum. 2001 Nov;44(11):2539-47

Исследование The Diacerin Study Group (эффективность и безопасность диацереина при ОА): 484 пациента прошли 18-недельный курс лечения — 3 дозы (50 мг/сут, 100 мг/сут и 150 мг/сут) в 2 приема. Диацереин в дозе 100 мг/сут (50 мг 2 раза в день) достоверно превосходил платцебо, и был эффективен при симптоматическом лечении ОА коленных суставов. Оптимальная суточная доза при ОА коленных суставов — 100 мг (50 мг 2 р.д.).

Arthritis Rheum. 2000 Oct;43(10):2339-48

Исследование Efficacy and safety in knee osteoarthritis (при остеоартрозе коленных суставов): у 222 пациентов в 17-недельном trialе снижалась боль при ходьбе на 25 метров, болезненность при вставании, потребность в диклофенаке при 4-недельном курсе лечения. Диацереин эффективен как и диклофенак, но лучше переносился и обладает эффектом последствия.

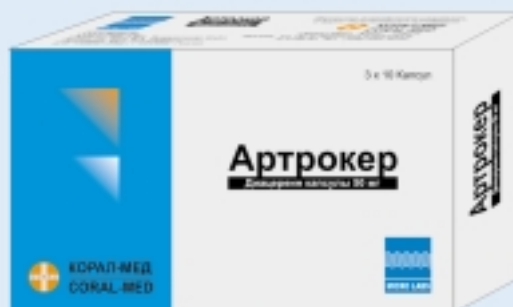
Chin Med Sci J. 2006 Jun;21(2):75-80

Исследование "Gold level evidence" (ОА периферических суставов и позвоночника): Мета-анализ 7 платцебо-контролируемых исследований 2068 взрослых пациентов. Оценка боли по VAS доказала наличие у диацереина обезболивающего действия при остеоартрозе периферических суставов и позвоночника.

Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25(1):CD006117

ПРИ АРТРОЗАХ

- ✓ Ингибитор ИНТЕРЛЕЙКИНА-1
- ✓ Антикатаболическое средство
- ✓ Безопасен при длительном применении



Рекомендации EULAR (2003, 2008)