

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДИАЦЕРЕИНА

У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ

Цель исследования. Оценить эффективность, переносимость и безопасность препарата диацереин (Артрокер) у пациентов с остеоартрозом (ОА) тазобедренных суставов при непрерывном приеме в течение 4 месяцев и длительность последствия препарата в течение 2 месяцев.

Материалы и методы. В исследование включены 30 больных с достоверным (по критериям АРА) ОА тазобедренных суставов 2–3-й стадии по Kellgren – Lawrence. Средний возраст больных составил $63,6 \pm 5,8$ года. Пациенты получали Артрокер первые 2 недели по 50 мг (1 капсула), затем 100 мг/день (2 капсулы).

Оценка эффективности лечения проводилась по индексу WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность), динамике индекса в процентах относительно исходного визита; вопроснику по здоровью EQ-5D; тесту «Встань и иди», оценке эффективности терапии врачом и пациентом и общей оценке переносимости препарата.

Результаты. Уменьшение интенсивности боли и скованности по WOMAC отмечалось уже к концу первого месяца терапии и сохранялось весь период наблюдения ($245,6 \pm 64,3$ и $142,5 \pm 67,3$ и $97,8 \pm 35,6$ и $64,3 \pm 30,1$; $p = 0,000$ соответственно). Достоверное улучшение функционального состояния суставов было достигнуто в конце лечебного периода, которое сохранялось до конца наблюдения ($854,6 \pm 306,8$ и $637,2 \pm 253,7$, $p = 0,000$). Уменьшение суммарного индекса WOMAC было зафиксировано на 3-м визите ($1182,6 \pm 358,6$ и $834,2 \pm 322,1$, $p = 0,000$). Статистически значимое улучшение показателей теста «Встань и иди», оценки общего состояния здоровья и качества жизни по EQ-5D наблюдалось с третьего визита и до конца наблюдения. Оценка переносимости лечения, проводимая пациентом и врачом, практически не отличалась: отличную переносимость препарата отметили 27,5% больных, хорошую – 65,5% и удовлетворительную – 7%. В исследовании зарегистрировано лишь одно нежелательное явление – тошнота, что послужило причиной отмены препарата и выбывания пациентки из исследования.

Ключевые слова: остеоартроз, болевой синдром, диацереин, клиническая эффективность, переносимость, нежелательные явления.

E.P. SHARAPOVA, PhD in medicine, N.G. KASHEVAROVA, PhD in medicine, E.M. ZAYTSEVA, PhD in medicine, S.G. ANIKIN, PhD in medicine, T.A. KOROTKOVA, PhD in medicine, L.I. ALEXEEVA, MD, Prof.

Nasonova Scientific and Research Institute of RAS, Moscow

EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF DIACEREIN IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE HIP JOINTS

Objective. To evaluate the efficacy, tolerability and safety of the drug Diacerein (Artrocker) in patients with osteoarthritis (OA) of the hip joints after continuous administration for 4 months and the duration of the drug effects for 2 months.

Materials and methods. The study included 30 patients with significant (by ARA criteria) OA of the hip joints of Stage 2-3 according to Kellgren-Lawrence. The average age of patients was 63.6 ± 5.8 years. Patients took Artrocker for the first 2 weeks by 50 mg (1 capsule), and then by 100 per day (2 capsules).

Evaluation of the therapy effectiveness was evaluated by the WOMAC index (pain, stiffness and functional impairment), dynamics of the index in % relative to the initial visit; the health questionnaire EQ-5D; the test «get up and go», assessment of the therapy effectiveness by physician and patient overall assessment of tolerability.

Results. The decrease in the intensity of pain and stiffness on the WOMAC index were noted by the end of the first month of therapy and persisted for the whole observation period ($245,6 \pm 64,3$ and $142,5 \pm 67,3$ and $97,8 \pm 35,6$ and $64,3 \pm 30,1$; $p = 0,000$ respectively). Significant improvement of the functional status of the joints was achieved at the end of the treatment period, which remained until the end of observation ($854,6 \pm 306,8$ and $637,2 \pm 253,7$, $p = 0,000$). The decrease in total WOMAC index was recorded at visit 3 ($1182,6 \pm 358,6$ and $834,2 \pm 322,1$, $p = 0,000$). Statistically significant improvement of the test «get up and go» assessment of general health and quality of life according to EQ-5D were observed from the third visit to the end of the observation. Evaluation of tolerance to treatment done by a patient and a doctor did not differ from each other: the excellent tolerability was noted for 27.5% of patients, good-65.5%, and satisfactory - for 7% of patients. Only one adverse event – nausea – was noted in the study, which was the reason for the discontinuation of the drug and withdrawal of the patient from the study.

Keywords: osteoarthritis, pain, Diacerein, clinical efficacy, tolerability, adverse events.

Остеоартроз (ОА) занимает первое место по частоте среди ревматических заболеваний. Распространенность этого заболевания в популяции коррелирует с возрастом, достигая максимальных значений в возрасте старше 65 лет. Женщины болеют почти в 2 раза чаще мужчин. Рентгенографические признаки этой болезни выявляются у 50% людей в возрасте 55

лет и у 80% в возрасте старше 75 лет. По последним данным эпидемиологического исследования, в России ОА с преимущественным поражением коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13,0% населения. Развитие заболевания приводит к значимому ухудшению качества жизни больных из-за постоянного болевого синдрома, ограничивает их физические возможности и социальные функции,

часто является причиной инвалидности и представляет важную социально-экономическую проблему [1, 2].

ОА является результатом сложного комплекса катаболических и репаративных процессов, происходящих в хряще и субхондральной кости в сочетании с воспалением синовиальной ткани. За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении этиологии и патогенеза ОА. Однако вопросы о том, какие изменения в кости или хряще следует считать первичными и что является пусковым фактором деградации суставного хряща, обсуждаются до настоящего времени.

Ранее считалось, что суставной хрящ представляет собой метаболически неактивную ткань, которая не способна обновляться и восстанавливаться. Позднее на экспериментальных моделях ОА было показано, что хондроциты на ранних стадиях заболевания могут продуцировать повышенные концентрации протеогликанов, что свидетельствует об увеличении функциональной активности клеток хряща [3]. Открытие протеолитических ферментов, вызывающих деструкцию хрящевой ткани, и способность хондроцитов к синтезу экстрацеллюлярного матрикса привели к концепции динамического равновесия в ткани хряща, которое при патологических ситуациях в результате взаимодействия различных генетических и средовых факторов может изменяться в сторону увеличения катаболической активности. Это общие конституциональные факторы (возраст, женский пол, избыточный вес, дефекты развития, наследственная предрасположенность), а также воздействие внешних факторов (травмы, чрезмерные физические и профессиональные нагрузки), которые приводят к повреждению суставов.

Если на ранней стадии болезни в поврежденной области образуются кластеры хондроцитов, которые повышают уровень ростовых факторов, способствующих регенерации ткани, то с течением времени увеличивается синтез протеиназ (металлопротеиназы 1, 3, 9, 13 и агреканазы), стимулирующих апоптозную гибель хондроцитов. В результате это приводит к образованию матрикса, который не способен противостоять нормальному механическому воздействию. На этой стадии вышеописанные изменения протекают бессимптомно, так как хрящ не имеет нервных окончаний. Клинические же симптомы ОА появляются на более развернутых стадиях, когда вовлекаются ткани, имеющие нервные окончания, что является одной из причин поздней диагностики [4].

Боль в суставах – основная проблема пациентов с ОА, она является первым симптомом болезни и основной причиной, приводящей больного к врачу. Для ОА наиболее характерна ноцицептивная боль, возникающая при раздражении периферических болевых рецепторов – ноцицепторов, которыми обильно снабжены ткани суставов: синовиальная мембрана, капсула сустава, связочный аппарат, периартикулярные мышцы, субхондральная кость. Они и становятся источниками хронической боли при ОА, которая у части больных может приобретать некоторые черты нейропатической боли.

При ОА тазобедренных суставов главным симптомом является боль при ходьбе, которая может локализоваться в ягодице, паху, по передней поверхности бедра, иррадии-

ровать в коленный сустав или область поясницы. Как правило, боль связана с движением, и если в начале болезни она носит характер периодической, возникая при выраженном или длительном перенапряжении, то по мере прогрессирования приобретает постоянный характер и требует более длительного отдыха для ее уменьшения. Ночные боли, как правило, являются показателем прогрессирования заболевания и чаще всего связаны с развитием синовита, который играет огромную роль в патофизиологии ОА. Синовиальные макрофаги продуцируют катаболические и провоспалительные медиаторы, в результате чего нарушается процесс равновесия между репарацией и деградацией хряща, сдвигаясь в сторону последнего. В патологический процесс при ОА вовлечены различные цитокины: интерлейкин (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли (ФНО- α) продуцируются активированными синовиоцитами, мононуклеарами. Кроме того, синовия продуцирует повышенное количество ИЛ-6, ИЛ-10, гранулоцит-макрофаг-костимулирующего фактора, а также хемокины, ИЛ-8, молекулы сосудистой и межклеточной адгезии [5]. Учитывая постоянно присутствующий воспалительный компонент в синовии, который можно определить при ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии и значительно реже при клиническом осмотре, ОА может рассматриваться как воспалительное заболевание и называться остеоартритом. В связи с этим становится понятным использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА. Обладая противовоспалительными, анальгетическими и жаропонижающими свойствами, НПВП широко применяются для уменьшения боли, воспаления, скованности и улучшения функции суставов и, хотя они не влияют на исход заболевания, значительно улучшают качество жизни больных. Как показали данные большого числа клинических исследований, при ревматических заболеваниях (РЗ) НПВП значительно эффективнее, чем высокие дозы парацетамола (4 г/сут), и не уступают в эффективности опиоидным анальгетикам, таким как трамадол [6, 7]. Однако даже кратковременный прием НПВП у определенной группы больных может приводить к развитию серьезных нежелательных явлений (НЯ). Проведенные фармакоэпидемиологические исследования показали не только их широкое использование, но и значительный процент различных побочных НЯ из-за неправильного применения у больных в старших возрастных группах с сопутствующими заболеваниями [8, 9]. Эти лекарственные средства относятся к симптом-модифицирующим препаратам, которые быстро купируют боль и воспаление в суставах. Другая группа средств – симптом-модифицирующие препараты замедленного действия, с одной стороны, обладают симптоматическим действием, т. е. уменьшают боль и улучшают функцию суставов, с другой – способны замедлить темпы прогрессирования ОА [6]. Отличает эти препараты медленное развитие эффекта, часто до 8–12 недель, но в отличие от первых они обладают выраженным последствием, т. е. эффект от их применения сохраняется до 2–3, а иногда и до 4 месяцев после их отмены. Они отличаются высоким профилем безопасности. Учитывая возраст пациентов ОА, наличие большого спектра сопут-

ствующих заболеваний и других лекарственных средств для их лечения, терапия препаратами второй группы представляется актуальной.

Одним из представителей этой группы лекарственных средств является препарат диацереин (Артрокер), который представляет собой ацетилированную форму реина и по механизму действия отличается от других препаратов этой группы, обладая ингибирующим влиянием на выработку и активность провоспалительного цитокина интерлейкин-1 (ИЛ-1), который играет важную роль в воспалении, дегенерации хряща и патофизиологии ОА. Под действием ИЛ-1 хондроциты синтезируют протеолитические ферменты – матриксные протеиназы (МП), вызывающие дегенерацию коллагена и протеогликанов хряща, при этом снижается экспрессия тканевого ингибитора МП. Характерной особенностью хондроцитов ОА является гиперэкспрессия циклооксигеназы-2 – фермента, индуцирующего синтез простагландинов, принимающих участие в развитии воспаления и индуцируемой формы синтазы оксида азота – фермента, который регулирует образование оксида азота, оказывающего токсическое действие на хрящ. ИЛ-1 косвенно стимулирует апоптоз хондроцитов и синовиоцитов и играет ключевую роль в воспалении, приводя к потере хряща. Кроме того, оксид азота, снижая концентрацию антагониста рецептора ИЛ-1, сам активирует ИЛ-1. Оксид азота влияет на апоптоз хондроцитов, уровень которого в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых. Все это свидетельствует о многообразии патофизиологического действия ИЛ-1 на катаболизм хряща, субхондральной кости и закономерно делает его мишенью в стратегии терапии ОА [10].

При пероральном приеме после абсорбции диацереин полностью деацетируется в активный метаболит – реин. Пиковая концентрация реина в плазме достигается через 15–30 мин после приема, 99% его связывается с белками плазмы. Период полужизни реина в плазме составляет 4,2 ч после первой дозы 50 мг и 7,5 ч – после девятой дозы, что позволяет принимать препарат дважды в день. Выводится из организма реин главным образом через почки (20% в неизменном виде, в виде производных глюкуроида – 60% и 20% в виде сульфатированной формы). Рекомендуется прием 50 мг диацереина дважды в день во время еды, что повышает его абсорбцию. Уменьшение суточной дозы необходимо лишь при тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина 10–30 мл/мин).

Основное патогенетическое действие диацереина и его активного метаболита реина при ОА заключается в подавлении синтеза ИЛ-1 и экспрессии рецепторов к нему 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». Реин блокирует и «восходящий» сигнальный путь киназ – MEK/ERK, особенно в условиях гипоксии хондроцитов. Проанаболическое действие препарата на хрящ проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста (ТФР): ТФР- β 1 и ТФР- β 2, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликаны и коллаген, что способствует репарации некоторых

элементов хряща. Выявлена также его способность увеличивать синтез гиалуроната синовиальными клетками [11].

In vitro диацереин ингибирует продукцию ИЛ-1 и снижает содержание металлопротеиназ в хряще человека при ОА. С другой стороны, он стимулирует синтез простагландинов, гликозаминогликана и гиалуроновой кислоты. Блокируя синтез и активность ИЛ-1, действие диацереина реализуется на премебранном и постмебранном уровнях клетки. На премебранном уровне препарат способен уменьшать количество ИЛ-1-рецепторов на поверхности хондроцитов, приводя к снижению чувствительности клеток к действию цитокина. Внутриклеточно диацереин блокирует активацию и транслокацию ядерного фактора NF- κ B, снижая, таким образом, экспрессию NF- κ B-зависимых генов, ответственных за продукцию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α), оксида азота и металлопротеиназ (ММП) [12]. In vivo на моделях ОА у животных диацереин эффективно уменьшал синовиальное воспаление и повреждение хряща [13, 14, 17].

Клиническое изучение диацереина было проведено в ряде исследований. Так, симптом-модифицирующий эффект диацереина был получен в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (РДСПКИ), проведенном K. Pavelka и соавт. [15], в котором принимали участие 168 больных с II–III стадией ОА коленных суставов и выраженностью боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) >40 мм. Больные получали препарат в течение 3 мес., и еще 3 мес. составил период наблюдения. К 2-му месяцу терапии был получен выраженный обезболивающий эффект, сохранявшийся и после окончания терапии. К концу курса лечения у пациентов, принимавших диацереин, отмечалось снижение боли на 21,6 мм, а у получавших плацебо – только на 9,4 мм, а через 6 мес. – на 22,5 и 9,3 мм соответственно. Среди НЯ чаще встречались диарея, гастралгии, которые в большинстве случаев прекращались по мере продолжения лечения, не имели клинического значения и не требовали отмены препарата. У небольшого числа пациентов было отмечено изменение окраски мочи. Изменений лабораторных показателей, отражающих состояние функции почек и печени, зарегистрировано не было [15]. B. Rintelen, K. Neumann с соавт. опубликовали результаты систематического метаанализа 19 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных симптом-модифицирующему действию диацереина при ОА коленных и тазобедренных суставов. Результаты этих РКИ показали, что препарат по основным показателям достоверно превосходил плацебо в период активного лечения. Диацереин статистически значимо снижал выраженность основных симптомов ОА и обладал практически одинаковой эффективностью с НПВП. Было установлено, что препарат обладает выраженным последствием и не вызывает серьезных НЯ [16].

В России тоже изучалось симптом-модифицирующее действие диацереина. Авторы представили результаты клинического наблюдения 10 больных с ОА коленных суставов и ожирением, получавших диацереин в течение 12 недель. К концу наблюдения положительная динамика боли отмечена у 60% больных, индекс WOMAC составил 69%, HAQ –

40% [20]. В другом сообщении авторы представили результаты 4-месячного лечения пациентов с ОА суставов кистей. Отмечено достоверное уменьшение болевого синдрома, скованности, индексов Дрейзера и Auscap [21].

В 2006 г. был опубликован Кохрановский обзор, где обобщены данные 7 РКИ (публикации до 2004 г.), включающих более двух тысяч пациентов [18]. Проведенный метаанализ показал небольшую, но постоянную эффективность диацереина при ОА. Препарат достоверно значимо уменьшал боль по сравнению с плацебо при ОА коленных и тазобедренных суставов, структурно-модифицирующий эффект был доказан для ОА тазобедренных суставов [19]. Среди НЯ наиболее часто отмечалась диарея (42%). Таким образом, проведенные клинические исследования показали, что диацереин является перспективным препаратом для лечения различных форм ОА.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы исследовали эффективность, переносимость и безопасность препарата Артрокер (диацереин) у пациентов с ОА тазобедренных суставов при непрерывном приеме в течение 4 мес. и длительность последствия препарата в течение последующих 2 месяцев у 30 больных с достоверным (по критериям APA) ОА тазобедренных суставов 2–3-й стадии по Kellgren – Lawrence. Пациенты получали Артрокер первые 2 недели по 50 мг (1 капсула), затем 100 мг/день (2 капсулы). Исследование включало

Таблица 1. Характеристика больных

	n = 30
Пол	Ж-30
Возраст (годы)	63,6 ± 5,8
Длительность болезни (годы)	9,3 ± 5,2
Средний ИМТ (кг/м ²)	32,1 ± 4,4
Стадия коксартроза	
II	27 (81%)
III	3 (19%)

5 визитов. На визитах 2, 3, 4 проводилась оценка эффективности и переносимости препарата с использованием стандартных вопросников, на 5-м визите – последствие препарата по тем же вопросникам.

Характеристика группы представлена в *таблице 1*.

Интенсивность боли при ходьбе соответствовала 40 мм и более по ВАШ; больные регулярно принимали НПВП в течение 30 дней за последние 3 мес. до исследования. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были наличие остеонекроза суставных поверхностей, острая язва желудка или 12-перстной кишки в течение последних 3 мес., внутрисуставное введение любых препаратов в течение предшествующих 6 недель, терапия медленнодействующими препаратами для ОА (начатыми менее чем за 3 месяца до начала терапии), операции на

ПРЕПАРАТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ДЛЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА

*Искусство
лечения
суставов*

АРТРОКЕР №30, №100

Диацереин капсулы 50 мг
По 1 капсуле 2 раза в день

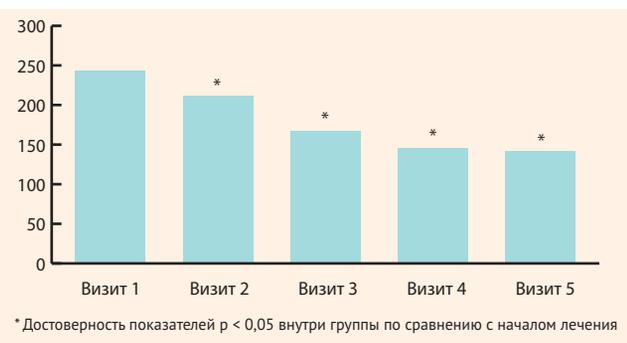
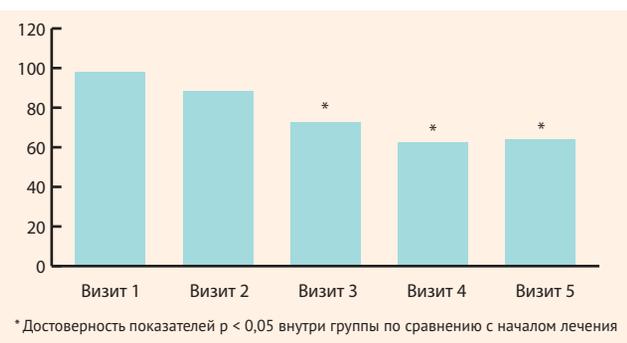
- **Выраженный противовоспалительный и хондропротективный эффект**
- **Безопасен при длительном применении**
- **3-х месячный эффект последствия**
- **Оптimalен для пациентов с ограничениями к приему традиционных НПВП**

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



Рег.номер: ЛСР-007748/09-02.10.09

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Рисунок 1. Динамика боли по WOMAC**Рисунок 2. Динамика скованности по WOMAC**

целевом суставе в анамнезе, наличие иных ревматических заболеваний, сопутствующие тяжелые заболевания (неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет 1-го типа, тяжелые заболевания печени и почек). Оценка эффективности лечения проводилась по общепринятым на сегодняшний день критериям оценки препаратов для лечения ОА: динамика индекса WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность),

Таблица 3. Оценка эффективности лечения

Оценка пациента	Визит 2 n = 29	Визит 3 n = 29	Визит 4 n = 29	Визит 5 n = 29
Значительное улучшение	0%	0%	8–27,5%	5–17,2% $p = 0,02$
Улучшение	24%	97%	21–72,5%	24–82,8%
Отсутствие эффекта	76%	3%	0%	0%
Ухудшение	0%	0%	0%	0%
Затрудняюсь ответить	0%	0%	0	0

изменение индекса в процентах относительно исходного визита; вопросник по здоровью EQ-5D; тест «Встань и иди», оценка эффективности терапии врачом и пациентом, общая оценка переносимости препарата (табл. 2, 3).

Статистический анализ проведен с использованием общепринятых статистических методик. Из 30 пациентов, включенных в исследование, полный курс лечения завершили 29.

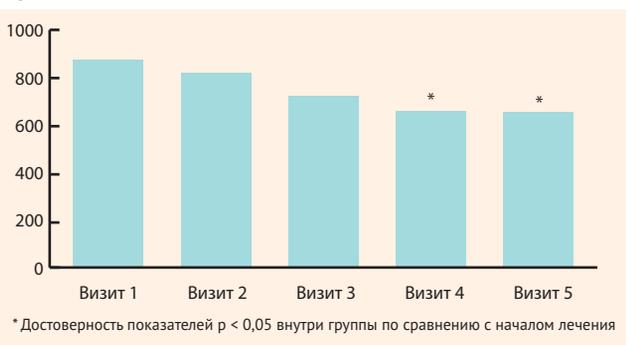
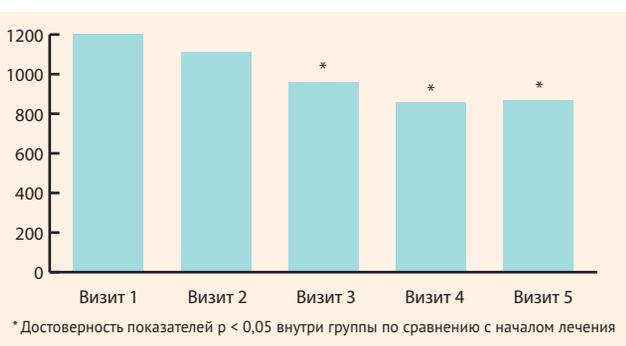
Наши наблюдения за пациентами с ОА тазобедренных суставов подтвердили клиническую эффективность препарата. Анализ результатов позволил установить достоверное снижение болевого синдрома по WOMAC. Уменьшение интенсивности боли отмечалось уже к концу первого месяца терапии и сохранялось весь период наблюдения (рис. 1).

Препарат Артрокер достоверно уменьшал выраженность скованности, что было зафиксировано через 2 мес. терапии и в последующие визиты (рис. 2).

По влиянию на функциональное состояние суставов препарат тоже показал положительный результат: снижение этого показателя отмечено на втором визите, однако статистически значимое уменьшение функциональной недостаточности суставов было достигнуто через 4 мес. терапии и сохранялось до конца наблюдения (рис. 3).

Таблица 2. Динамика показателей эффективности лечения пациентов с ОА тазобедренных суставов при приеме препарата Артрокер

Параметры	1-й визит n = 30	2-й визит n = 29	3-й визит n = 29	4-й визит n = 29	5-й визит n = 29
Оценка боли (мм)	245,6 ± 64,3	208,5 ± 58,6 $p = 0,026$	168,0 ± 64,1 $p = 0,025$	145,0 ± 66,8 $p = 0,000$	142,5 ± 67,3 $p = 0,000$
Оценка скованности (мм)	97,8 ± 35,6	87,8 ± 33,3 $p = NS$	73,3 ± 34,6 $p = 0,009$	63,0 ± 31,2 $p = 0,000$	64,3 ± 30,1 $p = 0,000$
Оценка ФН (мм)	854,6 ± 306,8	807,1 ± 293,1 $P^* = NS$	708,5 ± 268,7 $p = 0,055$	639,8 ± 254,7 $p = 0,005$	637,2 ± 253,7 $p = 0,004$
Суммарный WOMAC (мм)	1182,6 ± 358,6	1078,7 ± 268,7 $p = NS$	930,7 ± 333,5 $p = 0,002$	829,9 ± 326,2 $p = 0,000$	834,2 ± 322,1 $p = 0,000$
Тест «Встань и иди»	12,3 ± 2,1	11,9 ± 2,2 $p = NS$	11,2 ± 2,3 $p = 0,000$	10,9 ± 2,2 $p = 0,000$	10,8 ± 2,1 $p = 0,0001$
ОСЗ	43,1 ± 17,9	48,9 ± 15,7 $p^* = NS$	56,8 ± 14,3 $p = 0,002$	57,4 ± 14,4 $p = 0,002$	67,7 ± 10,4 $p = 0,000$
EQ-5	0,34 ± 0,25	0,36 ± 0,30 $p = NS$	0,51 ± 0,24 $p = 0,01$	0,60 ± 0,17 $p = 0,000$	0,78 ± 0,13 $p = 0,000$

Рисунок 3. Динамика функциональной недостаточности суставов**Рисунок 4. Динамика суммарного индекса WOMAC**

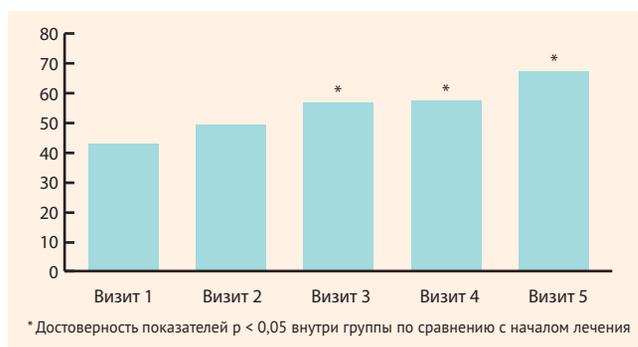
Достоверное уменьшение показателей суммарного индекса WOMAC было зафиксировано на 3-м визите и сохранялось до конца наблюдения (рис. 4).

Достоверное уменьшение времени, потраченного на вставание со стула и прохождение 3 м, при анализе теста «Встань и иди» было получено на 3-м визите. Аналогич-

ные результаты были при оценке общего состояния здоровья и показателей EQ-5D: статистически значимое улучшение данных показателей наблюдалось с третьего визита и сохранялось до конца наблюдения (рис. 5).

Оценка переносимости лечения, проводимая пациентом и врачом, практически не отличалась: отличную переносимость препарата отметили 27,5% больных, хорошую – 65,5% и удовлетворительную – 7%. В исследовании зарегистрировано лишь одно НЯ – тошнота, что послужило причиной отмены препарата и выбывания пациентки из исследования.

На основании полученных результатов можно заключить, что препарат Артрокер эффективно уменьшает боль, скованность, улучшает функциональное состояние суставов и качество жизни больных с ОА тазобедренных суставов. Длительность последствия препарата сохраняется в течение 2 месяцев, что можно использовать для интермиттирующей схемы лечения, что улучшит приверженность к терапии. Дальнейшие длительные контролируемые исследования могут оценить структурно-модифицирующее действие диациреина на структуру болезни при других формах ОА. MC

Рисунок 5. Динамика общего состояния здоровья**ЛИТЕРАТУРА**

1. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
2. Sangha O. Epidemiology of rheumatic disease. *Rheumatology*, 2000, 39(Suppl.2): 3-12.
3. Hardingham TE, Fosang AJ, Dubhia J. The structure, function and turnover of aggrecan, the large aggregating proteoglycan from cartilage. *Aur J Clin Chem Clin Biochem*, 1994, 32: 249-57.
4. Bijlsma JW, Borenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 2011, 377(9783): 2115-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
5. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat rev Rheumatol*, 2010, 6(11): 625-35. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.159. Epub 2010 Oct 5.
6. Boureau F, Schneid H et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63: 1028-1035.
7. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63: 901-907.
8. Cappell MS, Schein JR. Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal toxicity. *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 2000, 29: 97-124.
9. Tenenbaum O. The epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Can. J. Gastroenterol.*, 1999, 13: 119-122.
10. Van de Loo FA, 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. *Arth. Rheum.*, 1995, 38(2): 164-72.
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 in inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. *Clin Exp Rheumatol*, 2003, 21(2): 171-7.
12. Martel-Pelletier J, Mineau F and Pelletier JP. In vitro effects of diacerein and rhein on IL-1 and TNF-alpha systems in human osteoarthritis tissues. *J Rheumatol*, 1998, 25: 753-762.
13. Mazieres B, Berdah L, Thiechart M) Diacetyl-rhein administration model of experimental osteoarthritis in the rabbit. *Rev Rhum Ed Fr*, 1993, 60: 775-815.
14. Tamura T and Ohmori K. Rhein, an active metabolite of diacerein, suppresses the interleukin-1 alpha-induced proteoglycan degradation in cultured rabbit articular chondrocytes. *Jpn J Pharmacol*, 2001, 85: 101-104.
15. Pavelka K, Trc T, Karpas K et al. The efficacy and safety of Diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre study. Poster presented at: The Annual European Congress of Rheumatology, EULAR; June 8-11, 2005. Vienna, Austria.
16. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Int Med*, 2006, 166(17): 1899-906.
17. Bendele AN, Bendele RA, Hulman JF, Swann BP. Beneficial effects of treatment with diacerein in guinea pigs with osteoarthritis. *Rev Prat Ed Fr*, 1996, 46: S35-S39.
18. Fidelix TSA, Soares BGDO, Trevisani VF M. Diacerein for osteoarthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006.
19. 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. *Arth. Rheum*, 2001, 44(11): 2539-47.
20. Носков С.М., Красивина И.Г., Широкова К.Ю. и др. Диациреин в терапии больных остеоартрозом и ожирением. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». 2012, 37.
21. Леушина Е.А., Симонова О.В. Клиническая эффективность диациреина при остеоартрозе суставов кистей. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». 2012, 109.