



Современные тенденции патогенетической терапии остеоартрита

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Для цитирования: Каратеев Д.Е. Современные тенденции патогенетической терапии остеоартрита. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (9): 38–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-9-38-46

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное ревматическое заболевание, являющееся важнейшим источником хронической боли, ограничения функции сустава, нарушения качества жизни и социальной активности населения старших возрастных групп. Современное представление о патогенезе ОА включает активацию иммунных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1β , с развитием хронического воспаления. Преобладание тех или иных патогенетических механизмов определяет различие молекулярных эндотипов (костный, хрящевой, воспалительный) и клинических фенотипов ОА. Патогенетическая гетерогенность подразумевает персонафикацию подходов к терапии ОА. Кроме того, для ОА чрезвычайно характерны коморбидность и формирование мультиморбидности, которые могут существенно ограничивать применение ряда групп препаратов, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Таким образом, возрастает роль препаратов, известных как symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) – симптоматические медленно действующие препараты, которые сейчас начинают рассматриваться как disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOAD) – болезнь-модифицирующие препараты от остеоартрита. Это отражено в разработанной нами и ранее опубликованной трехэтапной стратегии комплексной терапии ОА. Значимую роль в лечении ОА играет диацереин, обладающий особым механизмом действия, включающим противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства, в сочетании с хорошим профилем гастроинтестинальной и сердечно-сосудистой безопасности, позволяющим использовать его у пациентов с противопоказаниями к назначению НПВП. Кроме того, диацереин способен оказывать плейотропное воздействие. Одновременно с лечением ОА он позитивно влияет на коморбидную патологию, в частности сахарный диабет. Таким образом, диацереин может рассматриваться как препарат первого выбора при воспалительном эндотипе ОА, а также при выраженной коморбидности.

Ключевые слова: остеоартрит, патогенез, эндотип, фенотип, коморбидность, SYSADOA, диацереин



Остеоартрит, или остеоартроз (ОА), представляет собой гетерогенную группу заболеваний со сходными проявлениями и исходами, характеризующуюся поражением тканей сустава, дегградацией хряща и подлежащей кости [1]. Выделяют первичный ОА – локализованный (гонартроз, коксартроз и др.) и генерализованный (полиартроз), а также широкий спектр вторичных вариантов ОА, связанных с травмами, врожденными деформациями суставов, дисплазиями соединительной ткани (синдром Элерса – Данлоса, синдром Марфана), иммуновоспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит и др.), инфекционными артритам и пр. В целом ОА относится к наиболее распространенным ревматическим заболеваниям, особенно в стареющей популяции, и является важнейшей причиной хронической боли в суставах, ограничения функциональной активности, суставных деформаций, атрофии мышц [2]. Вследствие этого ОА приводит к резкому снижению качества жизни и социальной активности населения.

В 2020 г. распространенность ОА оценивалась на уровне 16% среди лиц старше 15 лет и 22,9% среди лиц старше 40 лет [3]. Соответственно, во всем мире насчитывалось около 654,1 млн больных старше 40 лет. Согласно официальным данным, в России в 2015–2016 гг. было зарегистрировано около 4,3 млн пациентов с ОА [4].

Традиционно ОА рассматривался как дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся дегградацией хряща, образованием остеофитов, субхондральным склерозом и синовиальной гиперплазией [5]. Согласно современным представлениям, патогенез ОА значительно сложнее. При ОА дегградация суставного хряща тесно связана с протеолитическими процессами в матриксе. Так, протеолиз агреккана – протеогликана, содержащего хондроитинсульфат, основного компонента внеклеточного матрикса хряща, – является ранним и критически значимым признаком дегградации хряща [6]. Активация матриксных металлопротеиназ (ММП) – ферментов, выполняющих широкий спектр физиологических функций, в том числе участвующих в модификации внеклеточного матрикса соединительной ткани, – способствует не только структурным изменениям в хряще, но и формированию типичного болевого синдрома [7].

Кроме того, уже на ранней стадии ОА отмечаются гистологические изменения синовиальной оболочки в виде ее гипертрофии и гиперплазии, усиления ангиогенеза, низкоуровневого (low-grade) воспаления и фиброза. Широко распространено мнение, что провоспалительные факторы, высвобождаемые синовиальной тканью, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин 1β (ИЛ- 1β), вызывают разрушение внеклеточного матрикса суставного хряща [8]. В развитии хронического воспаления, способствующего дегградации хряща, участвуют процессы клеточного старения хрящевой ткани (chondrosenescence)

с образованием молекулярных паттернов, связанных с повреждением (damage-associated molecular patterns), что приводит к активации врожденного иммунитета [9, 10]. Активация иммунных механизмов включает формирование инфламмосом [11, 12] и выброс указанных выше провоспалительных цитокинов, что в свою очередь обуславливает дисрегуляцию целого ряда сигнальных путей, влияющих на гомеостаз хрящевой и костной тканей.

В многочисленных исследованиях показано, что аномальное ремоделирование кости, связанное с нарушением регуляции остеобластов и остеокластов, играет ключевую роль в инициации и развитии ОА. Установлено, что изменения в субхондральной кости происходят одновременно или даже раньше начальной деструкции суставного хряща [8]. Ядерный фактор κB (NF- κB) представляет собой группу факторов транскрипции, сигнальные пути которых могут активироваться провоспалительными цитокинами. Сигнальный путь NF- κB вовлечен в патологию ОА по целому ряду направлений. Активация клеточных рецепторов провоспалительными цитокинами, например ФНО- α или ИЛ- 1β , фрагментами элементов матрикса и механическим стрессом, индуцирует как передачу сигналов через NF- κB , что стимулирует секрецию ММП, снижает синтез коллагена и протеогликанов, так и продукцию циклооксигеназы 2, синтез простагландинов [8, 13], способствуя тем самым тканевому воспалению, и катаболических факторов, апоптоз суставных хондроцитов. Гиперактивация сигнального пути Wnt/ β -катенин ассоциируется с дегенеративными процессами при ОА [14, 15]. В патогенез ремоделирования хряща и кости при ОА вовлечены и многие другие сигнальные пути: сигнальный путь механической мишени рапамицина, сигнальный путь трансформирующего фактора роста β , фактора роста фибробластов и др.

Таким образом, патогенез ОА весьма сложен и включает комплексные иммуновоспалительные механизмы. Открытие ведущей роли хронического воспаления позволяет понять пути формирования симптоматики и определить оптимальные подходы к лечению [9].

В связи с множественностью механизмов, вовлеченных в формирование симптоматики, ОА характеризуется значительной вариабельностью клинических и структурных проявлений, поэтому идентификация подтипов пациентов или вариантов заболевания может считаться одним из многообещающих направлений в исследованиях по разработке терапии [16]. Структурные изменения при ОА также являются результатом сложных молекулярных взаимодействий между разными патобиологическими путями [17].

В настоящее время создается классификация ОА, основанная на особенностях его патогенеза. Подтипы ОА могут быть клиническими фенотипами или молекулярными эндотипами [18]. В биологии фенотип – это совокупность всех признаков организма на определенной стадии развития [19]. Клинический фенотип можно определить как группу наблюдаемых



признаков, которые позволяют охарактеризовать определенную популяцию пациентов. Оценка клинического фенотипа важна для установления больных с риском быстрого прогрессирования либо большей вероятностью ответа на конкретное вмешательство [20, 21]. Эндотип – это подтип заболевания, определяемый различными патофизиологическими механизмами, включая клеточные, молекулярные и биомеханические сигнальные пути, которые могут быть превалирующими у конкретных групп пациентов, то есть эндотип отличается от фенотипа наличием четко определенного молекулярного механизма [22]. Клинический фенотип ОА может включать перекрывающиеся молекулярные эндотипы, то есть разные механизмы, вызывающие одни и те же проявления в разной степени на разных фазах заболевания [8]. Однако на сегодняшний день общепринятого подхода к классификации фенотипов и эндотипов ОА не существует. С учетом того что ключевым фактором успеха терапии является целенаправленное управление ведущим патобиологическим механизмом, наиболее важным представляется выявление именно эндотипов. В настоящее время выделяют три основных молекулярных или патогенетических эндотипа: костный, хрящевой и воспалительный (табл. 1) [23, 24].

К сожалению, большая часть потенциально патогенетических препаратов, которые способны влиять на течение ОА того или иного эндотипа, то есть оказывать истинное базисное или болезнь-модифицирующее воздействие [23], либо продемонстрировали недостаточную эффективность (особенно в отношении костного эндотипа), либо еще находятся на разных фазах клинических испытаний. Тем не менее мы обладаем определенным арсеналом препаратов для лечения ОА, который необходимо использовать максимально эффективно.

Остеоартрит и коморбидность

Остеоартрит относится к заболеваниям, ассоциирующимся с высокой коморбидностью. Метаболические нарушения и воспаление при ОА имеют общие механизмы развития с целым рядом патологических состояний, часто встречающихся в старшей возрастной группе. Как правило, ОА сочетается с хроническими заболеваниями почек, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, метаболическим синдромом и/или сахарным диабетом, заболеваниями желудочно-кишечного тракта [25–27].

Совокупность таких факторов, как пожилой возраст (с более частым развитием сердечно-сосудистых заболеваний), наличие метаболических нарушений (инсулинорезистентности, гипергликемии, гиперурикемии, дислипидемии), повышенный риск возникновения нежелательных реакций на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и других медикаментозных средств, приводит к формированию мультиморбидности [9].

У пациентов с ОА старше 50 лет нередко отмечается свыше пяти сопутствующих заболеваний [26], что повышает сердечно-сосудистый риск и риск преждевременной смерти. В этой связи может представлять интерес одна из недавних публикаций по изучению страховой базы данных в Южной Корее, которая включала 201 466 субъектов, подвергавшихся скринингу с 2009 по 2015 г. [28]. У 7572 был диагностирован ОА коленного сустава. Среди пациентов с ОА по сравнению с лицами без ОА отмечался повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (отношение рисков (ОР) 1,26 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,15–1,38), инфаркта миокарда (ОР 1,20 (95% ДИ 1,00–1,44)) и инсульта (ОР 1,29 (95% ДИ 1,16–1,43)).

Таблица 1. Основные эндотипы остеоартрита

| Эндотип | Ключевые механизмы | Потенциально более активные препараты |
|--|---|---|
| Костный | Разобщение процессов формирования и резорбции субхондральной кости приводит к микроструктурным изменениям, зависящим от спонтанной стимуляции (на ранней стадии ОА) или ингибирования (на поздней стадии ОА) резорбции кости остеокластами. Болевой синдром может быть обусловлен кислой средой, создаваемой ионами H ⁺ , которые выделяют резорбирующую кость остеокласты | Корректоры метаболизма костной ткани (bone-protective agents) – антирезорбтивные препараты, витамин D, паратгормон |
| Хрящевой | Отличительной чертой патогенеза является неспособность поддерживать гомеостаз хряща, что приводит к дисбалансу между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса. Как следствие, размягчение хряща, расслоение и растрескивание поверхностных слоев хряща, а также уменьшение его толщины | Корректоры метаболизма хрящевой ткани (хондропротекторы) – компоненты матрикса хряща, ингибиторы сигнального пути Wnt, фактора роста фибробластов и др. |
| Воспалительный (связанный с синовитом) | Развитие синовита с инфильтрацией синовиальных мононуклеарами, пролиферацией синовиоцитов, продукцией провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 | Противовоспалительные препараты, диацереин |



Мультиморбидность существенно ограничивает возможность применения некоторых групп препаратов, часто используемых для коррекции симптомов ОА: НПВП, внутрисуставных глюкокортикоидов, препаратов для лечения нейропатической боли. Так, при приеме НПВП риск развития нежелательных реакций существенно повышается у больных [9]:

- ✓ 65 лет и старше;
- ✓ с эрозивно-язвенным поражением желудочно-кишечного тракта (язвенной болезнью, воспалительными заболеваниями кишечника и др.);
- ✓ с инфекцией *Helicobacter pylori*;
- ✓ с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, нарушением мозгового кровообращения, артериальной гипертензией и др.);
- ✓ с сахарным диабетом 1 и 2 типов;
- ✓ с ожирением, метаболическим синдромом;
- ✓ с заболеванием печени;
- ✓ с заболеванием почек;
- ✓ принимающих антикоагулянты, антиагреганты, мочегонные, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, глюкокортикоиды;
- ✓ курящих, регулярно употребляющих алкоголь.

Принципы ведения пациентов с остеоартритом

Общепринятая стратегия ведения больных ОА отсутствует. Кроме того, имеются существенные расхождения между различными международными и национальными рекомендациями [9].

Общие подходы представлены в разработанной международной группой экспертов стратегии лечения до достижения цели [29]. Изначально они были созданы для терапии ревматоидного артрита, затем распространились на другие ревматические заболевания. Так, основной целью лечения ОА коленного сустава является клиническое улучшение, приводящее к приемлемому для пациента состоянию с точки зрения симптоматики [9, 29]. Постулируется раннее начало комплексного лечения (фармакологического и нефармакологического) после установления

диагноза ОА. Важным представляется регулярное активное наблюдение больного. Рекомендуется также адаптировать лечение в зависимости от фенотипа ОА.

Клинические рекомендации Минздрава России по лечению пациентов с ОА представлены рекомендациями в отношении терапии гонартроза и коксартроза [30]. Это результат совместной работы экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации ревматологов России. Данные рекомендации исходят из представления об ОА как дегенеративно-дистрофическом процессе. Значительное место в них отводится хирургической коррекции. Цель консервативного лечения формулируется как «уменьшение боли и стабилизация дегенеративно-дистрофического процесса с переводом его в фазу клинической компенсации». В документе указывается важная роль средств базисной терапии – препаратов замедленного действия, или симптоматических медленно действующих препаратов (СМДП). Этот термин используется в качестве аналога зарубежного термина *symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA)*. Данный термин, соответствующий современному уровню доказательности для наиболее часто применяемых препаратов, представляется ограниченным, поскольку фокусируется только на симптоматическом эффекте, оставляя в стороне структурно-модифицирующий. Особое внимание среди препаратов данной группы уделяется глюкозамину и хондроитину. При этом отмечается, что эффект развивается медленно – через 8–12 недель от начала приема. Для структурно-модифицирующего воздействия продолжительность лечения должна составлять не менее двух лет.

Нами предложена трехэтапная стратегия комплексной терапии ОА, подразумевающая сочетание разных групп препаратов, лечебной физкультуры и магнитотерапии переменными электромагнитными полями (ПеМП) на каждом из этапов в разных сочетаниях (табл. 2) [9].

Таблица 2. Трехэтапная стратегия комплексной терапии остеоартрита

| Этап | Длительность | Лечение | Цель |
|---|-----------------------|---|--|
| Первый этап – контроль боли | 2–4 недели | Парацетамол/НПВП Возможно СМДП* Магнитотерапия (ПеМП) Физические упражнения | Купирование болевого синдрома |
| Второй этап – контроль воспаления | 4–6 недель | НПВП (по показаниям**) СМДП Магнитотерапия (ПеМП) Физические упражнения Глюкокортикоиды (по показаниям**) | Подавление синовита |
| Третий этап – контроль деградации хряща | 6 недель – 12 месяцев | СМДП Магнитотерапия (ПеМП) Физические упражнения Гиалуроновая кислота внутрисуставно | Стабилизация клинического эффекта и развитие структурно-модифицирующего действия терапевтических методик |

* СМДП = SYSADOA.

** По показаниям = при наличии синовита.



В последние годы активно обсуждается возможность медикаментозного воздействия на течение ОА. По аналогии с ревматоидным артритом выдвигается понятие *disease-modifying osteoarthritis drugs* (DMOAD). Русский аналог – болезнь-модифицирующие препараты от остеоартрита (БМПО). Как было отмечено ранее, центральным патологическим звеном при ОА считается прогрессирующее ухудшение биологических, структурно-механических свойств и функции суставных тканей, поэтому лечение должно способствовать замедлению этих процессов, а в идеале – их полной остановке. Фармацевтические агенты, которые изменяют естественную историю прогрессирования заболевания, останавливая структурные изменения суставов и облегчая симптомы, либо уменьшая боль, либо улучшая физическую функцию, было предложено называть DMOAD [23]. Очевидно, что понятие DMOAD шире понятия SYSADOA и значительно шире старого термина «хондропротектор», поскольку подразумевает влияние не только на хрящ, но и на кость, а также на воспаление.

Диацереин и его возможности у коморбидных больных

Диацереин стоит несколько особняком от других препаратов для лечения ОА.

Диацереин – низкомолекулярный препарат, производное антрахинолина, диацетилованное производное реина.

Клиническая эффективность диацереина при ОА доказана в начале 1980-х гг. [31].

В 1990-х гг. было установлено, что диацереин ингибирует ИЛ-1 β , тем самым подавляя воспаление,

синтез ММП (коллагеназ) и оксида азота, при этом не влияет на синтез простагландинов в отличие от НПВП [32, 33].

В настоящее время основным механизмом действия диацереина, точнее его активного метаболита реина, признается ингибирование активности ИЛ-1 β и связанных с ним нижестоящих сигнальных путей [34], играющих, как было указано выше, важную роль в развитии воспаления, дегенерации хряща и ремоделировании костной ткани при ОА. Диацереин также ингибирует действие других провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α и ИЛ-6, а также активацию этими цитокинами ноцицепторов, за счет чего снижается болевая чувствительность [34]. Диацереин замедляет синтез ММП (коллагеназ, эластаз), которые участвуют в повреждении хрящевой ткани. При длительном применении диацереин стимулирует синтез протеогликанов.

В таблице 3 приведены контролируемые рандомизированные клинические исследования (РКИ) эффективности диацереина при ОА. В раннем метаанализе 19 РКИ установлено значительное превосходство диацереина над плацебо [35]. И диацереин, и НПВП были одинаково эффективны в период лечения. Однако диацереин в отличие от НПВП продемонстрировал пролонгированное действие, сохранявшееся до трех месяцев после отмены лечения, со значительным обезболивающим эффектом в течение всего периода наблюдения. Оценка переносимости не выявила различий между диацереином и НПВП, хотя на фоне применения последних наблюдалось развитие более тяжелых нежелательных реакций.

Метаанализ HRB 2010 г. также продемонстрировал эффективность диацереина при ОА в отношении

Таблица 3. Основные метаанализы и рандомизированные клинические исследования диацереина при остеоартрите

| Автор исследования | Тип исследования | Количество больных (диацереин + контроль) | Основные результаты |
|----------------------------------|-------------------|---|--|
| V. Rintelen и соавт., 2006 г. | Метаанализ 19 РКИ | 2637 | Диацереин превосходил плацебо и был сопоставим с НПВП в отношении влияния на боль и функцию суставов, при этом наблюдался эффект последствия в течение 3 месяцев |
| E.M. Bartels и соавт., 2010 г. | Метаанализ 6 РКИ | 1533 | Диацереин превосходил плацебо в отношении воздействия на боль и функцию суставов |
| T.S. Fidelix и соавт., 2014 г. | Метаанализ 10 РКИ | 2210 | Диацереин превосходил плацебо в отношении эффекта на боль и сужение суставной щели |
| J.P. Pelletier и соавт., 2020 г. | РКИ DISSCO | 288 | Диацереин показал сравнимую с целекоксибом эффективность в отношении уменьшения боли после 6 месяцев лечения |
| G. Li и соавт., 2022 г. | Метаанализ 8 РКИ | 1277 | Диацереин превосходил плацебо в отношении влияния на боль и функцию суставов, при этом наблюдался эффект последствия в течение 3 месяцев |



болевого синдрома и функции суставов, несмотря на существенный разброс показателей [36].

Метаанализ, проведенный Кокрейновским сообществом, показал небольшое превосходство диацереина над препаратами группы сравнения в отношении боли и сужения суставной щели, что свидетельствует в пользу наличия у него структурно-модифицирующего эффекта [37]. Однако только в двух исследованиях при ОА тазобедренного сустава абсолютное снижение риска составило 6%.

В недавно опубликованном крупном исследовании DISSCO (2020 г.) применение диацереина в дозе 50 мг один раз в день в течение месяца и после этого два раза в день в течение шести месяцев у пациентов с умеренным и тяжелым ОА коленного сустава ($n = 140$) и целекоксиба в дозе 200 мг один раз в день ($n = 148$) оказалось сопоставимым в отношении симптоматического улучшения [38].

Метаанализ 2022 г. подтвердил клиническую эффективность диацереина по сравнению с плацебо в отношении снижения боли и улучшения функции суставов, оцениваемых с помощью индекса остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера, хотя выраженность изменений в среднем была умеренной [39]. Эффект последствия диацереина наблюдался в течение трех месяцев.

Таким образом, диацереин обладает достаточно выраженным пролонгированным симптоматическим действием в отношении болевого синдрома и функции суставов, что предоставляет дополнительные возможности терапии ОА у коморбидных пациентов с ограничениями в отношении применения анальгетиков и НПВП.

В связи с особенностями механизма действия диацереин способен оказывать плейотропные эффекты, что положительно влияет на коморбидную патологию [40].

Достаточно большой объем клинических данных получен по применению диацереина у больных сахарным диабетом 2 типа. Так, в исследовании, проведенном M.G. Ramos-Zavala и соавт., у 40 больных на фоне терапии диацереином в течение 60 дней наблюдалось повышение секреции инсулина, снижение уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина (HbA1c) [41]. Клинические данные подтверждены результатами экспериментальных исследований [42]. Добавление диацереина к метформину у 12 больных с сахарным диабетом 2 типа в течение 90 дней способствовало снижению уровня глюкозы в крови и HbA1c [43]. В РКИ, включавшем 84 лиц с сахарным диабетом 2 типа и плохо контролируемой гликемией, установлено значимое снижение уровня HbA1c на фоне диацереина, которое достигло максимума к 24-й неделе лечения [44]. Согласно результатам недавнего РКИ с участием 25 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и плохо контролируемой гликемией как минимум тремя сахароснижающими препаратами, к 12-й неделе лечение диацереином привело к значимому

Получено достаточно доказательств, что среди всех зарегистрированных в настоящее время в России препаратов для лечения остеоартрита именно диацереин наиболее полно соответствует понятию «болезнь-модифицирующий препарат от остеоартрита», что обусловлено как уникальным механизмом действия, так и широким спектром плейотропных эффектов. Диацереин может рассматриваться как препарат первого выбора у пациентов с воспалительным эндотипом остеоартрита, а также у больных остеоартритом с выраженной коморбидностью, особенно с сахарным диабетом 2 типа

уменьшению показателей HbA1c [45]. Метаанализ пяти РКИ применения диацереина при сахарном диабете 2 типа подтвердил его способность значительно снижать уровень глюкозы в крови [46]. Кроме того, у больных значительно уменьшились индекс массы тела и сывороточный уровень высокочувствительного С-реактивного белка. Всего в исследовании было включено 278 пациентов, большинство из них страдало ожирением, часть получала метформин и инсулин. Другой метаанализ семи РКИ, опубликованный в 2021 г., подтвердил значимое уменьшение показателей HbA1c и индекса массы тела у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне применения диацереина [47].

Противовоспалительный и метаболический эффекты диацереина оказались полезными при подагре. Опубликованы результаты эффективности комбинации диацереина и фебуксостата [48].

Получены экспериментальные данные о возможном антиатерогенном и кардиопротективном свойствах диацереина [49, 50]. Так, в российском открытом исследовании отмечено положительное влияние препарата на эндотелиальную дисфункцию у больных ОА [51].

Диацереин включен в клинические рекомендации по лечению ОА Ассоциации ревматологов России 2021 г. и Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases – ESCEO) 2019 г. [52].

В последнее время активно обсуждается безопасность терапии диацереином. Основными нежелательными реакциями на фоне терапии диацереином являются задержка всасывания жидкости из толстой кишки и ускорение эвакуацию кишечного содержимого, что



обусловлено действием его основного активного метаболита реина. Частота диареи существенно различалась в разных популяциях – от 2,3 до 24,0%, тяжелые случаи выявлялись редко [53]. Во избежание тяжелых случаев диареи, которые могут быть причиной отмены препарата, рекомендуется начинать лечение с минимальной дозы (50 мг/сут) и ограничиваться ею при послаблении дефекации. Другими типичными нежелательными реакциями являются повышение уровня трансаминаз и кожные аллергические реакции. Данные побочные эффекты, как правило, проявляются в легкой форме. Сердечно-сосудистая токсичность не характерна для диацереина [54].

Метаанализ безопасности SYSADOA позволил сделать вывод, что частота развития нежелательных реакций на фоне терапии диацереином выше, чем при лечении препаратами глюкозамина и хондроитина [55]. Однако в специальном консенсусе экспертов ESCEO подчеркивается оптимальный баланс эффективности и безопасности такого лечения [54].

В плане позиционирования препарата интерес могут представлять результаты ретроспективного исследования в условиях реальной клинической практики [56]. Диацереин (препарат Диартрин®)

назначался 53 пациентам с поздними стадиями ОА коленных и тазобедренных суставов, то есть когда терапевтическое воздействие считается малоперспективным. Тем не менее после пятимесячного приема диацереина было отмечено значительное уменьшение выраженности болевого синдрома, частота постоянного приема НПВП сократилась на 28% при коксартрозе и 7% при гонартрозе, дозы НПВП были снижены в 16,0 и 21,4% случаев соответственно. Данное исследование показало, что диацереин благодаря особенностям механизма действия может работать даже в тех случаях, когда другие препараты этой группы неэффективны.

Таким образом, получено достаточно доказательств, что среди всех зарегистрированных в настоящее время в России препаратов для лечения ОА именно диацереин наиболее полно соответствует понятию DMOAD (БМПО), что обусловлено как уникальным механизмом действия, так и широким спектром плейотропных эффектов. Диацереин может рассматриваться как препарат первого выбора у пациентов с воспалительным эндотипом ОА, а также у больных ОА с выраженной коморбидностью, особенно с сахарным диабетом 2 типа. ☀

Литература

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Oo W.M., Yu S.P., Daniel M.S., Hunter D.J. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2018; 23 (4): 331–347.
3. Cui A., Li H., Wang D., et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine.* 2020; 29–30: 100587.
4. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б. и др. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56 (1): 15–21.
5. Chen D., Shen J., Zhao W., et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res.* 2017; 5: 16044.
6. He Y., Jensen K.E., Siebuhr A.S., et al. Development of a highly sensitive chemiluminescence immunoassay for quantification of aggrecanase-generated ARGS aggrecan fragments in serum. *Osteoarthr. Cartil. Open.* 2021; 3 (2): 100162.
7. Marciandò G., Vocca C., Rania V., et al. Metalloproteases in pain generation and persistence: a possible target? *Biomolecules.* 2023; 13 (2): 268.
8. Yao Q., Wu X., Tao C., et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8 (1): 56.
9. Каратеев Д.Е., Лучихина Л.В., Лучихина Е.Л., Голухов Г.Н. Современная стратегия ведения больных остеоартритом: обзор. *Вестник восстановительной медицины.* 2022; 21 (6): 30–41.
10. Nedunchezhiyan U., Varughese I., Sun A.R., et al. Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 907750.
11. Yang J., Liu W. The role of AIM2 inflammasome in knee osteoarthritis. *J. Inflamm. Res.* 2022; 15: 6453–6461.
12. Wang B., Bhattacharya M., Roy S., et al. Immunobiology and structural biology of AIM2 inflammasome. *Mol. Aspects Med.* 2020; 76: 100869.
13. Ulivi V., Giannoni P., Gentili C., et al. p38/NF-κB-dependent expression of COX-2 during differentiation and inflammatory response of chondrocytes. *J. Cell. Biochem.* 2008; 104 (4): 1393–1406.
14. De Palma A., Nalesso G. WNT signalling in osteoarthritis and its pharmacological targeting. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2021; 269: 337–356.
15. De Santis M., Di Matteo B., Chisari E., et al. The role of Wnt pathway in the pathogenesis of OA and its potential therapeutic implications in the field of regenerative medicine. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 7402947.
16. Bierma-Zeinstra S.M., Verhagen A.P. Osteoarthritis subpopulations and implications for clinical trial design. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (2): 213.



17. Karsdal M.A., Michaelis M., Ladel C., et al. Disease-modifying treatments for osteoarthritis (DMOADs) of the knee and hip: lessons learned from failures and opportunities for the future. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (12): 2013–2021.
18. Mobasheri A., Saarakkala S., Finnilä M., et al. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-2091.
19. Большая медицинская энциклопедия / под ред. Б.В. Петровского. 3-е издание // <https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%A4%D0%95%D0%9D%D0%9E%D0%A2%D0%98%D0%9F?ysclid=lf1dfpytzz31982450>. Дата обращения 09.03.2023.
20. Dell'Isola A., Allan R., Smith S.L., et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2016; 17 (1): 425.
21. Deveza L.A., Nelson A.E., Loeser R.F. Phenotypes of osteoarthritis: current state and future implications. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2019; 37 Suppl. 120 (5): 64–72.
22. Mobasheri A., van Spil W.E., Budd E., et al. Molecular taxonomy of osteoarthritis for patient stratification, disease management and drug development: biochemical markers associated with emerging clinical phenotypes and molecular endotypes. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2019; 31 (1): 80–89.
23. Oo W.M., Little C., Duong V., Hunter D.J. The development of disease-modifying therapies for osteoarthritis (DMOADs): the evidence to date. *Drug Des. Devel. Ther*. 2021; 15: 2921–2945.
24. Oo W.M., Hunter D.J. Repurposed and investigational disease-modifying drugs in osteoarthritis (DMOADs). *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis*. 2022; 14: 1759720X221090297.
25. Kadam U.T., Croft P.R. Clinical comorbidity in osteoarthritis: associations with physical function in older patients in family practice. *J. Rheumatol*. 2007; 34 (9): 1899–1904.
26. Шарапова Е.П., Алексеева Л.И., Лиля А.М. Диациреин в лечении остеоартрита у больных с коморбидностью. *Современная ревматология*. 2018; 12 (4): 54–58.
27. Чичасова Н.В. Современные подходы к терапии остеоартрита. *Медицинский совет*. 2020; 4: 126–135.
28. Park D., Park Y.M., Ko S.H., et al. Association between knee osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease and the synergistic adverse effects of lack of exercise. *Sci. Rep*. 2023; 13 (1): 2777.
29. Migliore A., Gigliucci G., Alekseeva L., et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis*. 2019; 11: 1759720X19893800.
30. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>. Дата обращения 09.03.2023.
31. Kay A.G., Griffiths L.G., Volans G.N., Grahame R. Preliminary experience with diacetylrhein in the treatment of osteoarthritis. *Curr. Med. Res. Opin*. 1980; 6 (8): 548–551.
32. Boittin M., Rédini F., Loyau G., Pujol J.P. Effect of diacerhein (ART 50) on the matrix synthesis and collagenase secretion by cultured joint chondrocytes in rabbits. *Rev. Rhum. Ed. Fr*. 1993; 60 (6 Pt. 2): 68S–76S.
33. Pelletier J.P., Mineau F., Fernandes J.C., et al. Diacerhein and rhein reduce the interleukin 1beta stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *J. Rheumatol*. 1998; 25 (12): 2417–2424.
34. Gadotti V.M., Martins D.F., Pinto H.F., et al. Diacerein decreases visceral pain through inhibition of glutamatergic neurotransmission and cytokine signaling in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2012; 102 (4): 549–554.
35. Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch. Intern. Med*. 2006; 166 (17): 1899–1906.
36. Bartels E.M., Bliddal H., Schøndorff P.K., et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18 (3): 289–296.
37. Fidelix T.S., Macedo C.R., Maxwell L.J., Fernandes Moça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014; 2: CD005117.
38. Pelletier J.P., Raynauld J.P., Dorais M., et al. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (12): 3858–3868.
39. Li G., Zhang Z., Ye Y., et al. Efficacy, residual effectiveness and safety of diacerein in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (46): e31700.
40. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Плейотропные эффекты диациреина у коморбидных пациентов с остеоартритом. *Современная ревматология*. 2022; 16 (4): 98–104.
41. Ramos-Zavala M.G., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2011; 34 (7): 1591–1594.
42. Tobar N., Oliveira A.G., Guadagnini D., et al. Comment on: Ramos-Zavala et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1591–1594. *Diabetes Care*. 2012; 35 (2): e13; author reply e14.



43. Villar M.M., Martínez-Abundis E., Preciado-Márquez R.O., González-Ortiz M. Effect of diacerein as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2017; 61 (2): 188–192.
44. Cardoso C.R.L., Leite N.C., Carlos F.O., et al. Efficacy and safety of diacerein in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2017; 40 (10): 1356–1363.
45. Jangsiripornpakorn J., Srisuk S., Chailurkit L., et al. The glucose-lowering effect of low-dose diacerein and its responsiveness metabolic markers in uncontrolled diabetes. *BMC Res. Notes.* 2022; 15 (1): 91.
46. Guo S., Guo X., Zhang H., et al. The effect of diacerein on type 2 diabetic mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *J. Diabetes Res.* 2020; 2020: 2593792.
47. Nowrouzi-Sohrabi P., Tabrizi R., Jalali M., et al. Effects of diacerein intake on cardiometabolic profiles in type 2 diabetics: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Curr. Med. Chem.* 2021; 28 (4): 840–852.
48. Yu Y.K., Yu F., Ye C., et al. Combination therapies of diacerein and febuxostat inhibit IL-1 β responses and improve clinical symptoms in patients with refractory gout. *Am. J. Ther.* 2017; 24 (3): e290–e297.
49. Mohan G.C., Zhang H., Bao L., et al. Diacerein inhibits the pro-atherogenic & pro-inflammatory effects of IL-1 on human keratinocytes & endothelial cells. *PLoS One.* 2017; 12 (3): e0173981.
50. He A., Shen J., Xue Y., et al. Diacerein attenuates vascular dysfunction by reducing inflammatory response and insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021; 585: 68–74.
51. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Рахов Д.А. Влияние диацереина на клиническое течение остеоартрита и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией. *Лечащий врач.* 2018; 4: 40.
52. Bruyere O., Honvo G., Veronese N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.* 2019; 49 (3): 337–350.
53. Каратеев А.Е. Достоинства и недостатки диацереина. *Современная ревматология.* 2014; 4: 90–95.
54. Pavelka K., Bruyère O., Cooper C., et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging.* 2016; 33 (2): 75–85.
55. Honvo G., Reginster J.Y., Rabenda V., et al. Safety of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging.* 2019; 36 (Suppl. 1): 65–99.
56. Елисеева Л.Н., Бочарникова М.И., Бледнова А.Ю., Жихарева О.А. Актуальные вопросы выбора базисной терапии остеоартрита. *РМЖ.* 2021; 10: 36–40.

Modern Trends of Pathogenetic Therapy of Osteoarthritis

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof.

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry E. Karateev, dekar@inbox.ru

Osteoarthritis (OA) is the most common rheumatic disease, which is the important cause of chronic pain, functional limitation, impaired quality of life and social activity in the older population. Modern conceptions about the pathogenesis of OA include activation of the immune mechanisms of innate and adaptive immunity, hyperproduction of pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor α , interleukin 1 β , with the development of chronic inflammation. The predominance of certain pathogenetic mechanisms determines the development of various molecular endotypes (bone, cartilaginous, inflammatory) and clinical phenotypes of OA. Pathogenetic heterogeneity implies a possible personalization of approaches to the treatment of OA. In addition, comorbidity is very typical for OA, leading to the formation of multimorbidity, which can significantly limit the use of a number of groups of drugs, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Thus, the role of a group of drugs known as 'symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA)' is increasing, which are now beginning to be considered as a 'disease-modifying osteoarthritis drug (DMOAD)'. This is reflected in our previously published three-stage strategy of the complex therapy of osteoarthritis. Diacerein plays a special role in the treatment of OA, because of its specific mode of action, including anti-inflammatory and immunomodulatory properties, in combination with good parameters of gastrointestinal and cardiovascular safety, which allows the drug to be used in patients with contraindications to NSAIDs. In addition, diacerein can have a pleiotropic effect on the patient, in parallel with the treatment of OA, positively affecting comorbid conditions such as diabetes mellitus. Thus, diacerein can be considered as the drug of first choice in the inflammatory endotype of OA, as well as in OA patients with severe comorbidity.

Key words: osteoarthritis, pathogenesis, endotype, phenotype, comorbidity, SYSADOA, diacerein

ВАЛЬСИРУЙ БЕЗ ОГРАНИЧЕНИЙ



ДИАРТРИН (диациреин) —
СИМПТОМ-МОДИФИЦИРУЮЩИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ
ПРЕПАРАТ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ
И ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ¹

Реклама

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Диартрин, ЛП-002723, дата пересмотра 07.10.2021 г. Реклама. М-М-DIA-2022_06-636

Binnopharm
group

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ