

Диацереин в терапии хронической скелетно-мышечной боли

Полищук Е.Ю., Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Хроническая скелетно-мышечная боль (СМБ) – наиболее тягостное проявление ревматических заболеваний, основная причина потери трудоспособности, снижения качества и продолжительности жизни пациентов, что определяет не только высокую медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы. Хронический характер боли вынуждает пациентов с СМБ длительно использовать анальгетическую терапию. При этом средством «первой линии» для лечения СМБ являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако хорошо известно, что применение данной группы препаратов сопряжено со значительными трудностями, в основном из-за часто встречающейся у людей среднего и пожилого возраста коморбидной патологии. В связи с этим продолжают попытки поиска альтернативных средств для контроля хронической СМБ, обладающих сходной с НПВП обезболивающей и противовоспалительной активностью, но лишенных их побочных эффектов. Некоторые исследователи считают, что таким препаратом может стать диацереин.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль; диацереин (Артрокер); эффективность; безопасность.

Контакты: Елена Юрьевна Полищук; dr.pogozheva@gmail.com

Для ссылки: Полищук ЕЮ, Каратеев АЕ. Диацереин в терапии хронической скелетно-мышечной боли. Современная ревматология. 2022;16(3):110–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-110-114

Diacerein in the treatment of chronic musculoskeletal pain

Polishchuk E. Yu., Karateev A. E.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia*

Chronic musculoskeletal pain (MSP) is the most painful manifestation of rheumatic diseases (RD), the main cause of disability, a decrease in the quality and life expectancy of patients, which determines not only the high medical, but also the social significance of this problem. The chronic nature of the pain forces patients with MSP to use analgesic therapy for a long time. At the same time, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first-line treatment for MSP. However, it is well known that the use of this group of drugs is associated with significant difficulties, mainly due to the comorbid pathology that is common in middle-aged and elderly people. In this regard, there are continuing attempts at searching for alternative agents for chronic MSP control, which have analgesic and anti-inflammatory activity similar to NSAIDs, but lack their side effects. Some researchers believe that diacerein can become such drug.

Keywords: musculoskeletal pain; diacerein (Artroker); efficiency; safety

Contact: Elena Yurievna Polishchuk; dr.pogozheva@gmail.com

For reference: Polishchuk EYu, Karateev AE. Diacerein in the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):110–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-110-114

Острая и хроническая скелетно-мышечная боль (СМБ) является наиболее тягостным проявлением ревматических заболеваний, основной причиной потери трудоспособности, снижения качества и продолжительности жизни пациентов, что определяет не только высокую медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы.

К наиболее распространенным заболеваниям, сопровождающимся СМБ, относятся неспецифическая боль в спине, остеоартрит (ОА) и ревматическая патология около-суставных мягких тканей. Эти заболевания объединены в одну группу благодаря наличию у них общих патогенетических закономерностей, таких как воспаление (в основном проте-

кающее субклинически), мышечный спазм, поражение связочного аппарата, нарушение биомеханики, признаки периферической и центральной сенситизации. На совещании, в котором принимали участие представители Российского межрегионального общества по изучению боли, Ассоциации ревматологов России, Ассоциации травматологов-ортопедов России, было сформулировано определение СМБ как боли, связанной с физической нагрузкой и вызванной этой нагрузкой повреждением и асептическим воспалением различных мягкотканых элементов опорно-двигательного аппарата, характеризующейся четкой локализацией и связью с движением определенной анатомической структуры [1].

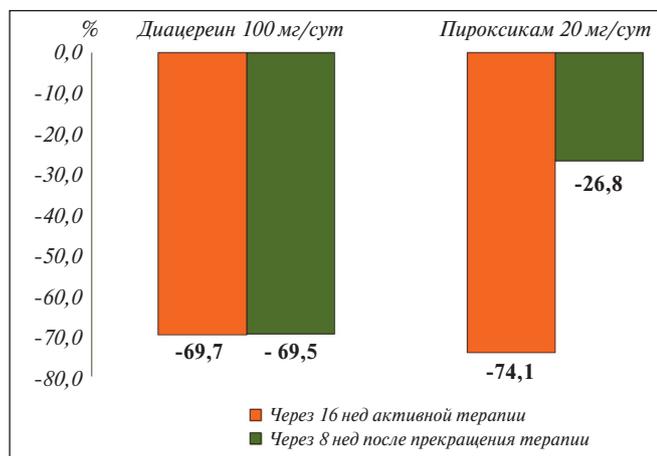


Рис. 1. Уменьшение выраженности боли по сравнению с исходным уровнем на фоне терапии диацереином и пироксикамом [10]
Fig. 1. Decrease in severity of pain compared with the baseline during therapy with diacerein and piroxicam [10]

Хронический характер боли вынуждает пациентов с СМБ длительно применять анальгетическую терапию. При этом средством «первой линии» для лечения СМБ являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1]. Их следует назначать во всех случаях СМБ умеренной и высокой интенсивности при отсутствии абсолютных противопоказаний. Однако хорошо известно, что использование данной группы препаратов сопряжено со значительными трудностями, в основном из-за часто встречающейся у людей среднего и пожилого возраста коморбидной патологии. Наиболее распространенные побочные эффекты НПВП – поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек являются класс-специфическими, т. е. связаны с основным механизмом действия НПВП, подавлением ЦОГ1-зависимого синтеза простагландинов [2]. В связи с этим продолжаются попытки поиска альтернативных средств для контроля хронической СМБ, обладающих сходной с НПВП обезболивающей и противовоспалительной активностью, но лишенных их побочных эффектов. Некоторые исследователи считают, что таким препаратом может стать диацереин [3, 4]. В отличие от НПВП, диацереин не влияет на синтез простагландинов [5], основным механизмом действия препарата является ингибирование интерлейкина 1β и его сигнального пути [6]. Этот альтернативный механизм действия, вероятно, объясняет хорошую переносимость диацереина со стороны верхних отделов ЖКТ и ССС по сравнению с НПВП.

Клиническая эффективность диацереина в сопоставлении с плацебо у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов была продемонстрирована в нескольких крупных исследованиях с высоким уровнем доказательности.

Так, в работе J. Pelletier и соавт. [7] проводилось сравнение различных доз диацереина (50, 100 и 150 мг/сут) с действием плацебо у 484 пациентов с ОА коленных суставов в течение 4 мес. Статистически значимое уменьшение выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) было отмечено во всех группах активной терапии по сравнению с контролем, при этом оптимальной оказалась доза 50 мг 2 раза в сутки.

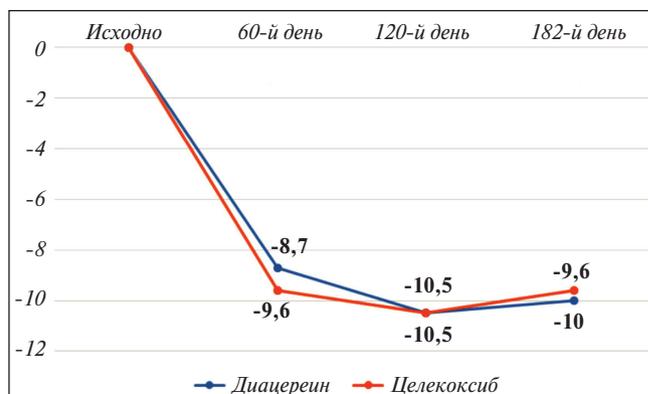


Рис. 2. Сравнение эффективности диацереина и целекоксиба (WOMAC боль, см) [4]
Fig. 2. Comparison of the effectiveness of diacerein and celecoxib (WOMAC pain, cm)

В более длительном 6-месячном исследовании К. Pavelka и соавт. [8] диацереин 100 мг/сут или плацебо были назначены 168 больным гонартрозом. Через 3 мес терапии было отмечено более выраженное снижение боли по индексу WOMAC у пациентов основной группы по сравнению с контрольной – на 21,6 и 9,4 мм, а через 6 мес – на 22,5 и 9,3 мм соответственно (p<0,0001). Использование диацереина также позволило снизить потребность в приеме парацетамола.

Клиническая эффективность диацереина в терапии ОА была подтверждена данными метаанализа 10 рандомизированных контролируемых исследований (n=2210) базы данных Cochrane [9]. Применение препарата, демонстрировало статистически более значимое снижение выраженности боли (в среднем на 8,65 мм ВАШ) по сравнению с плацебо.

При сопоставлении диацереина с НПВП (пироксикам, диклофенак) было показано, что оба препарата обеспечили значимое уменьшение выраженности боли, однако эффект диацереина сохранялся и после его отмены [10, 11]. Так, W. Louthrenoo и соавт. [10], оценивали эффективность диацереина и пироксикама у 171 пациента с ОА коленного сустава. Результаты исследования подтвердили эффективность обоих препаратов в отношении боли через 4 мес активной терапии (снижение боли на 69,7±31,5 и 74,1±26,2% соответственно). Однако после прекращения лечения эффект диацереина сохранялся как через 4 нед, так и через 8 нед, а в группе пироксикама отмечалась отрицательная динамика (уменьшение боли через 8 нед по сравнению с исходным уровнем составляло 69,5±33,7 и 26,8±60,6% соответственно; p<0,05; рис. 1). При сравнении диацереина и диклофенака у 213 пациентов с гонартрозом выявлена их сходная эффективность через 3 мес терапии (улучшение состояния более чем на 60% по оценке пациентов), но через 1 мес после отмены терапии положительная динамика сохранялась только в группе диацереина [11].

В недавно проведенном исследовании DISSCO изучалась сравнительная эффективность диацереина и целекоксиба в терапии ОА коленного сустава [4]. В работу было включено 380 пациентов, период активной терапии составлял 6 мес. Согласно полученным результатам, диацереин обладал сопоставимой с целекоксибом эффективностью в отношении боли, скованности и нарушения функции суставов (рис. 2). Влияние терапии на симптомы ОА наблюдалось уже на 60-й

день и сохранялось в течение всего периода исследования. Диациреин также продемонстрировал хороший профиль безопасности и переносимости. Серьезных побочных эффектов на фоне приема препарата не отмечено. В целом частота побочных эффектов, связанных с лечением, была низкой и сходной в обеих группах, за исключением диареи, которая чаще возникала при приеме диациреина (10,2 и 3,7% соответственно).

Отсутствие серьезных проблем с безопасностью диациреина в приведенном выше исследовании подтверждает последние рекомендации ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) [3], в которых диациреин рассматривается в качестве безопасной альтернативы НПВП, особенно для лиц с сердечно-сосудистым или желудочно-кишечным риском, имеющих противопоказания для лечения этой группой препаратов.

В исследовании DISSCO также наблюдалась относительно низкая частота развития диареи (10,2% пациентов, и только в 1 случае проявления были выраженными) по сравнению с другими работами. Так, в сообщении ЕМА (European Medicines Agency) от 28 августа 2014 г. указано, что диарея выявлялась в среднем у 25% пациентов [12]. Вероятно, это связано с коррекцией схемы назначения препарата: лечение начиналось с половины обычной дозы, т. е. 50 мг/сут в течение первого месяца, с последующим ее увеличением до 100 мг/сут.

В отечественной литературе эффективность диациреина и его генерика Артрокера была показана в многочисленных наблюдательных исследованиях у больных первичным и вторичным ОА различной локализации. Так, С.А. Лапшина и соавт. [13] оценивали эффективность и переносимость Артрокера в дозе 100 мг/сут у 24 пациентов с ОА коленного сустава, регулярно принимавших НПВП. Через 1 мес лечения Артрокером было отмечено значимое уменьшение боли при движении по ВАШ и суммарного индекса WOMAC. При этом у 70% больных удалось полностью купировать, а у остальных уменьшить выраженность вторичного синовита, 50% больных смогли отказаться от приема НПВП. Нежелательные явления (НЯ) в виде тошноты и изжоги наблюдались у 3 больных.

Эффективность Артрокера у пациентов с гонартрозом была показана и в работе Н.К. Заигровой [14] у 40 пациентов с гонартрозом, находившихся под наблюдением на протяжении 3 мес. Больные основной группы, получавшие НПВП в режиме «по требованию» и Артрокер, отметили не только уменьшение боли, но и выраженности синовита, 22% из них прекратили прием НПВП. У пациентов контрольной группы число случаев синовита значимо не изменилось, все они продолжили прием НПВП в прежнем режиме. НЯ в основной группе были незначительными и не потребовали отмены терапии, в то время как в группе контроля у 3 больных выявлены симптомы НПВП-гастропатии, что привело к прекращению лечения.

Е.П. Шарапова и соавт. [15] оценивали эффективность и безопасность Артрокера у 30 больных коксартрозом, которые получали препарат в течение 4 мес, общий период наблюдения составлял 6 мес. Было установлено, что значимое уменьшение боли, отмечавшееся к концу 1-го месяца лечения, сохранялось на протяжении всего периода исследования. Терапия также оказывала положительное влияние на выраженность утренней скованности к концу 2-го месяца и функциональное состояние

суставов через 4 мес наблюдения. Отличную и хорошую переносимость Артрокера отметили 93% пациентов, зарегистрировано 1 НЯ (тошнота), потребовавшее отмены препарата.

В работе Е.Ф. Евстратовой и соавт. [16], изучался терапевтический потенциал Артрокера у пациентов с коксартрозом и гонартрозом. В исследование было включено 45 пациентов, получавших НПВП и магнитотерапию в течение 1-го месяца, 30 из них также использовали Артрокер (основная группа), период активной терапии у этих пациентов составлял 4 мес. Согласно полученным результатам, в основной группе удалось добиться статистически значимого снижения индекса WOMAC, выраженности синовита коленных суставов и уровня СРБ в сыворотке крови через 1 и 3 мес наблюдения. В контрольной группе выявлено улучшение индекса WOMAC на 15–20-й день лечения, однако в дальнейшем подобной тенденции не отмечалось. Значимой динамики других исследуемых показателей не получено.

И.А. Стародубцева и соавт. [17] применяли Артрокер в качестве дополнительного симптоматического средства у 17 пациентов с ревматоидным артритом и вторичным ОА. Все пациенты получали базисную противовоспалительную терапию (метотрексат, МТ) и НПВП. В контрольную группу вошли 16 больных, сопоставимых по полу и возрасту, которым назначали только МТ и НПВП. Спустя 2 нед наблюдения у пациентов основной группы была отмечена более выраженная положительная динамика в отношении боли и показателей активности болезни.

Ю.П. Успенский и соавт. [18] отметили позитивное влияние Артрокера не только на клинические проявления ОА, но и на эндотелиальную дисфункцию при артериальной гипертензии. В эту работу было включено 47 пациентов с ОА коленных суставов и артериальной гипертензией 1–2-й степени. Оценка степени выраженности эндотелиальной дисфункции проводилась по методу J. Hladovec (1978) с определением циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в плазме крови. Пациенты основной группы получали Артрокер и парацетамол, контрольной группы – только парацетамол в течение 45 дней. К концу наблюдения уменьшение индекса Лекена и боли по ВАШ зафиксировано в обеих группах, однако потребность в парацетамоле и количество циркулирующих эндотелиоцитов снизилось только в основной группе. Использование многофакторного линейного регрессионного анализа, учитывающего также влияние на результаты лечения таких важных факторов, как исходные значения индекса Лекена и боли по ВАШ, индекс массы тела, возраст, длительность и стадия болезни, показало, что назначение Артрокера статистически значимо эффективнее, чем монотерапия парацетамолом. В основной группе по сравнению с контрольной выявлено снижение индекса Лекена на 1,0 балл (95% доверительный интервал, ДИ 0,1–1,9), выраженности боли на 10 мм (95% ДИ 3–17), суточной потребности в парацетамоле на 323 мг (95% ДИ 39–608), количества циркулирующих эндотелиоцитов на 8 кл/1000 мкл (95% ДИ 0,1–14).

Хотя приведенные выше российские исследования имеют открытый характер и небольшой размер выборки, в них продемонстрированы хороший лечебный потенциал и благоприятный профиль переносимости генерика диациреина Артрокера. Диациреин, относящийся к симптоматическим препаратам замедленного действия, обладает сходным с селективными и неселективными НПВП обезболивающим и противовоспалительным эффектом и пре-

восходит по активности плацебо. Важно также отметить выраженное последствие диацереина, которое наблюдалось в течение нескольких недель или месяцев после прекращения лечения.

Таким образом, диацереин, разработанный для терапии первичного и вторичного ОА, характеризуется оригинальным механизмом действия и может служить относительно безопасной альтернативой НПВП, особенно у лиц с сердечно-сосуди-

стым или желудочно-кишечным риском, имеющих противопоказания для лечения данной группой препаратов. Учитывая общность основных механизмов развития СМБ при различных нозологиях, представляется целесообразным использование диацереина в терапии не только хронической боли при ОА, но и хронической неспецифической боли в спине и ревматической патологии околоуставных мягких тканей, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016; 54(3):247-65. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.].
- Bruyere O, Honvo G, Veronesi 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 Dec;49(3): 337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
- Pelletier JP, Raynaud JP, 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 Dec 1; 59(12):3858-68. doi: 10.1093/rheumatology/keaa072.
- Franchi-Micheli S, Lavacchi L, Friedmann CA, Zilletti L. The influence of rhein on the biosynthesis of prostaglandin-like substances in vitro. *J Pharm Pharmacol*. 1983 Apr;35(4):262-4. doi: 10.1111/j.2042-7158.1983.tb02929.x.
- Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K, et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov;131:110594. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110594. Epub 2020 Aug 25.
- Pelletier J, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum*. 2000 Oct;43(10):2339-48. doi: 10.1002/1529-0131(200010)43:10<2339::AID-ANR23>3.0.CO;2-P.
- Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The Efficacy and Safety of Diacerein in the Treatment of Painful Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):4055-64. doi: 10.1002/art.23056.
- Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes M, Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 10;2:CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
- Louthrenoo W, Nilganuwong S, Aksaranugraha S, et al. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Jun;15(6): 605-14. doi: 10.1016/j.joca.2007.02.021. Epub 2007 Apr 19.
- Zheng W, Tang F, Li J, et al. Evaluation of efficacy and safety of diacerein in knee osteoarthritis in Chinese patients. *Chin Med Sci J*. 2006 Jun;21(2):75-80.
- Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/diacerein-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf
- Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Салихов ИГ, Васильев АГ. Оценка эффективности и безопасности препарата Артрокер (диацереин) у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Современное искусство медицины. 2011;(2):29-33. [Lapshina SA, Myasoutova LI, Salikhov IG, Vasil'ev AG. Evaluation of the efficacy and safety of the drug Arthroker (diacerein) in patients with osteoarthritis of the knee joint. *Sovremennoe iskusstvo meditsiny*. 2011;(2): 29-33. (In Russ.)].
- Заигрова НК. Оценка эффективности препарата Артрокер® при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревматология. 2013;7(4):23-5. [Zaigrova NK. Evaluation of the efficacy of Arthrocare® for knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(4):23-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2434.
- Шарапова ЕП, Кашеярова НГ, Зайцева ЕМ и др. Оценка эффективности и безопасности диацереина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов. Медицинский совет. 2017;(1S):84-90. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Zaitseva EM, et al. Evaluation of efficacy and safety of diacerein in patients with osteoarthritis of the hip joints. *Meditinskii sovet*. 2017;(1S):84-90. (In Russ.)].
- Евстратова ЕФ, Васильева ЛВ, Толстых ЕМ, Золотарева МА. Динамические изменения клинических и лабораторных симптомов тяжести остеоартрита, как маркеры рационального лечения в условиях амбулаторного приема. Актуальные научные исследования в современном мире. 2019;(9-2):24-9. [Evstratova EF, Vasil'eva LV, Tolstykh EM, Zolotareva MA. Dynamic changes in clinical and laboratory symptoms of osteoarthritis severity as markers of rational treatment in outpatient settings. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire*. 2019;(9-2): 24-9. (In Russ.)].
- Стародубцева ИА, Васильева ЛВ, Никитин АВ. Терапевтический подход с использованием препарата артрокер в лечении вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом. Клиническая геронтология. 2013;(5):49-51. [Starodubtseva IA, Vasil'eva LV, Nikitin AV. Therapeutic approach using the drug arthroker in the treatment of secondary osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2013;(5):49-51. (In Russ.)].
- Успенский ЮП, Иванов СВ, Фоминых ЮА, Рахов ДА. Влияние диацереина на клиническое течение остеоартрита и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией. Лечащий врач. 2018;(4):40-5. [Uspenskii YuP, Ivanov SV, Fominykh YuA, Rakhov DA. The effect of diacerein on the clinical course of osteoarthritis and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Lechashchii vrach*. 2018;(4):40-5. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

3.04.2022/15.05.2022/19.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Микро Лабс Лимитед». Конфликт интересов не повлиял на результаты работы. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Micro Labs Limited. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Полищук Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>