

Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания

Р.М. Балабанова

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

В патогенезе остеоартроза (ОА) большая роль отводится провоспалительным цитокинам — интерлейкину 1 (ИЛ1), фактору некроза опухоли α , активизирующим катаболические процессы в хрящевой ткани и субхондральной кости.

Диацереин — препарат, обладающий способностью блокировать рецепторы клеток к ИЛ1, снижать активность металлопротеиназ, оксида азота и таким образом предупреждать воспаление и деструкцию сустава при ОА.

Ключевые слова: остеоартроз, диацереин.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова balabanova@irramn.ru

A novel approach to treating osteoarthritis as a chronic inflammatory disease

R.M. Balabanova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A large role in the pathogenesis of osteoarthritis (OA) is assigned to proinflammatory cytokines, such as interleukin 1 (IL1) and tumor necrosis factor- α , which activate catabolic processes in the cartilaginous tissue and subchondral bone.

Diacerein is a medication that is able to block IL1 receptors, to lower the activity of metalloproteinases and nitric oxide, and thus to prevent joint inflammation and destruction in OA.

Key words: osteoporosis, diacerein.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova balabanova@irramn.ru

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием опорно-двигательного аппарата в популяции. За 5 лет (с 2007 по 2011 г.) число больных ОА увеличилось более чем в 2 раза: с 3131 тыс. до 6621 тыс. По мере старения населения число пациентов с ОА возрастает. В России доля лиц старше 65 лет составляет 12,9%, что почти вдвое превышает показатель ВОЗ (7%).

Учитывая, что больные ОА имеют большое число сопутствующих заболеваний, требующих приема гипотензивных, сахароснижающих и других препаратов, при выборе схемы лечения этого заболевания необходимо помнить о совместимости лекарственных средств и безопасности терапии.

ОА преимущественно поражает нагрузочные диартрозные суставы (коленные, тазобедренные), однако и суставы кистей, преимущественно дистальные, вовлечены в патологический процесс. При ОА поражаются все ткани сустава, но в большей степени — хрящевая пластина и субхондральная кость.

Среди факторов, влияющих на прогрессирование ОА, выделяют возраст старше 45 лет, женский пол, наследственность, постменопаузу, предшествующую травму сустава. Ряд факторов, имеющих отрицательное воздействие на хрящ, может быть устранен самим пациентом. Это касается снижения массы тела, повышения физической активности, уменьшения нагрузки на проблемные суставы, дозированного ношения тяжестей. Обучению пациентов уделяется большое внимание в школах для больных ОА.

Суставной хрящ состоит из матрикса, основными компонентами которого являются протеогликаны и коллаген,

и хондроцитов. Потеря протеогликанов приводит к снижению сопротивляемости матрикса нагрузке, истончению поверхностных слоев хряща, а при длительном действии этого фактора — к разволокнению пластинки, образованию трещин вплоть до полного исчезновения хряща.

В литературе появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что развитие ОА начинается с хронического воспаления в синовиальной оболочке, субхондральной кости и связочном аппарате. Воспаление в этих структурах приводит к возникновению синовита, остита, энтезитов, что подтверждается результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ). Исход воспаления завершается формированием остеофитов и деструкцией суставной поверхности.

Исследования последних лет свидетельствуют о роли провоспалительных цитокинов — интерлейкина 1 (ИЛ1; ИЛ1 β), фактора некроза опухоли α (ФНО α) в патогенезе ОА, что свидетельствует в пользу иммунного характера воспаления при этом заболевании. Оба цитокина в повышенных количествах определялись в синовиальной оболочке, синовиальной жидкости и хряще у больных ОА [1]. В хондроцитах эти цитокины повышают синтез протеаз, особенно металлопротеаз, а также снижают синтез протеогликанов, тканевого ингибитора металлопротеаз, при этом они стимулируют выработку кислородных радикалов, оксида азота, что способствует прогрессированию катаболических процессов в хряще. ИЛ1 β стимулирует выработку и других провоспалительных цитокинов — ИЛ6, ИЛ8. В эксперименте антитела к ИЛ1 предупреждали хрящевую

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

и костную деструкцию, а антитела к ФНО α уменьшали выраженность синовита. В процессах воспаления при ОА принимают участие и другие медиаторы, в частности простагландины, образующиеся в процессе метаболизма арахидоновой кислоты.

Таким образом, в патогенезе ОА задействован широкий круг медиаторов воспаления, влияние которых распространяется не только на хрящ, но и на синовиальную оболочку, субхондральную кость, связочный аппарат, приводя к развитию синовита, периостита, тендинита. В последние годы большое внимание уделяется нарушению минерализации субхондральной кости при этом заболевании. Следствием таких процессов являются болевой синдром, нарушение функции суставов, ухудшение качества жизни пациентов вплоть до потери трудоспособности и необходимости эндопротезирования пораженного сустава.

Для ОА характерно медленное прогрессирование. Первым симптомом, заставляющим пациента обратиться к врачу, является боль, усиливающаяся при ходьбе, спуске по лестнице и так называемая стартовая боль, возникающая после длительного сидения или отдыха. Припухлость сустава возникает при накоплении синовиальной жидкости и отеке периартикулярных тканей. При большей длительности процесса появляются мышечная слабость, деформация суставов.

Для верификации диагноза ОА используют критерии Американской коллегии ревматологов, которые разработаны для каждой из локализаций болезни. Они основаны на клинических проявлениях заболевания, лабораторных исследованиях синовиальной жидкости (при гонартрозе) и данных рентгенологического исследования. Для ранней диагностики используют УЗИ суставов и МРТ, которая позволяет выявить процессы, происходящие в субхондральной кости — отек костного мозга.

Лечение ОА до настоящего времени остается сложной проблемой, основанной на индивидуальном выборе комплексной тактики терапии в зависимости от локализации и распространенности заболевания, выраженности его клинических проявлений, деструкции сустава, функциональной активности пациента, наличия у него сопутствующей патологии.

Основной целью лечения ОА является уменьшение или купирование боли, улучшение функции сустава, а также качества жизни пациентов. Это достигается в первую очередь назначением быстродействующих симптоматических препаратов, к которым относятся парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако при длительном приеме парацетамола и использовании его в высоких суточных дозах возникает гепато- и нефротоксичность. НПВП широко применяются в ревматологии благодаря их анальгетическому и особенно противовоспалительному действию. При выборе НПВП у пожилых больных, а это большинство пациентов с ОА, необходимо учитывать особенности фармакодинамики препарата, его совместимость с лекарственными средствами, применяемыми для лечения сопутствующих заболеваний, безопасность в отношении возникновения нежелательных явлений, а также влияние на хрящ [2–5].

Патогенетическое действие оказывают хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат [6].

ХС — глюкозаминогликан, являющийся главным компонентом внеклеточного матрикса не только хряща, кости, связок, сухожилий, входящих в сустав, но и других тканей — сосудистой стенки, кожи. В качестве лечебного препарата используют два типа ХС — хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат.

Глюкозамин — аминмоносахарид, существующий в виде трех солей: глюкозамина гидрохлорид, глюкозамина сульфат и N-ацетилглюкозамин. Он участвует в структуре молекул глюкозаминогликанов, гепарана и кератина сульфата, гиалуронана, а также клеточных мембран. Глюкозамина сульфат используется хондроцитами для синтеза протеогликанов, глюкозаминогликанов и гиалуроновой кислоты.

Оба препарата (ХС и глюкозамина сульфат) оказывают анаболическое действие на структуру хряща, стимулируя синтез протеогликанов. Их антикатаболическое влияние проявляется в ингибировании активности катаболических ферментов (стромелизина, эластазы, агреканы, коллагеназы и др.). Противовоспалительный эффект ХС обусловлен подавлением стимулированного ИЛ1 синтеза простагландинов, а глюкозамина сульфата — снижением уровня ИЛ1 в синовиальной жидкости, подавлением синтеза оксида азота, а также образования супероксидных радикалов. В многочисленных клинических исследованиях, посвященных применению ХС и глюкозамина сульфата показано, что они обладают не только обезболивающим и противовоспалительным, но и структурно-модифицирующим эффектом: стабилизируют ширину суставной щели, замедляют формирование эрозий, снижают риск эндопротезирования суставов [7]. Созданы комбинированные препараты, в состав которых входит ХС и глюкозамина сульфат, что потенцирует их действие. В нашей стране одним из первых комбинированных так называемых хондропротекторов был КОНДРОнова, продемонстрировавший хорошую переносимость даже у пациентов с сопутствующими заболеваниями (сердечно-сосудистой патологией, гастродуоденопатией, заболеваниями печени и почек), а также с непереносимостью стандартных НПВП [8].

Прогресс в области генно-инженерных и молекулярных технологий способствовал более глубокому пониманию цепи последовательных процессов, характерных для патогенеза ОА. Благодаря этому намечены основные точки приложения патогенетической терапии, направленной против основных медиаторов воспаления.

В последние годы особый интерес исследователей вызывает ИЛ1, играющий важную роль в патогенезе ОА. При этом заболевании хондроциты экспрессируют рецепторы для ИЛ1, что повышает их чувствительность к данному цитокину. Под влиянием ИЛ1 хондроциты синтезируют протеолитические ферменты — матриксные протеазы (МП), являющиеся агрессивными факторами деградации коллагена и протеогликанов хряща, при этом снижается экспрессия тканевого ингибитора МП. Характерной особенностью хондроцитов при ОА является и гиперэкспрессия фермента циклооксигеназа (ЦОГ) 2, индуцирующего синтез простагландинов, участвующих в развитии воспаления [9].

ИЛ1 влияет на плазминоген, способствуя превращению его в активный плазмин, который в свою очередь переводит неактивные про-МП в активную форму, усиливая дегградацию внеклеточного матрикса. Катаболическое действие

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ИЛ1 проявляется в стимулировании выработки хондроцитами и синовиоцитами оксида азота, способного повреждать внеклеточный матрикс. Кроме того, оксид азота, снижая концентрацию антагониста рецептора ИЛ1 (ИЛ1aP), сам активирует ИЛ1. Оксид азота влияет на апоптоз хондроцитов, который в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых. ИЛ1 β повышает экскрецию кальция, активирует остеобласты, в результате чего снижается интенсивность формирования костной ткани. Уменьшение под его влиянием концентрации остеокальцина приводит к разрушению субхондральной кости. Все это свидетельствует о многообразии патофизиологического воздействия провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ1, на катаболизм хряща, субхондральной кости делает его мишенью терапевтической стратегии ОА [10].

Ингибирующее действие на выработку и активность ИЛ1 оказывает препарат диацереин, являющийся ацетилированной формой реина.

Фармакокинетика препарата хорошо изучена: при пероральном приеме диацереин быстро абсорбируется с последующим деацетилированием и превращением в активный метаболит реин, пиковая концентрация которого в плазме достигается через 15–30 мин. Реин почти полностью связывается с белками плазмы (>90%), выводится из организма преимущественно почками: 20% в неизмененном виде, 60% в виде глюкуронида и 20% в виде сульфатированной формы. Рекомендуются прием 50 мг диацереина дважды в день во время еды, что повышает его абсорбцию. Уменьшение суточной дозы препарата необходимо лишь при тяжелых нарушениях функции почек (при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин).

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

Внутриклеточно метаболит блокирует активацию и транскрипцию NF κ B в ядро, снижая этим экспрессию NF κ B-зависимых генов, в том числе ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов: ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, оксида азота и МП, способствующих усиленному разрушению компонентов хрящевого матрикса. Реин блокирует и «восходящий» путь сигналинга 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 протеогликан и коллаген, что способствует восстановлению структуры хряща. Под его влиянием также увеличивается синтез гиалуроната синовиальными клетками.

Представляет интерес действие диацереина на состояние минеральной плотности костной ткани, изученное на модели овариоэктомизированных крыс, у которых он снижал уровень щелочной фосфатазы и гидрооксипролина мочи [11]. Взаимоотношению процессов минерализации в субхондральной кости и прогрессирования ОА уделяется большое внимание [12]. К настоящему времени проведены мно-

гочисленные исследования, подтвердившие клиническую эффективность диацереина.

Важным преимуществом диацереина является наличие у него эффекта «последствия», что показано в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании K. Pavelka и соавт. [13]. Исследование включало 168 больных с II–III стадией первичного гонартроза и выраженностью боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) >40 мм при условии, что она имела место не менее 15 дней за предшествующий месяц без приема НПВП. Завершили 3-месячный курс лечения 152 пациента, за которыми продолжалось наблюдение еще 3 мес. Ко 2-му месяцу лечения был получен выраженный анальгетический эффект, оставшийся стабильным и после прекращения терапии. К концу курса лечения (3 мес) зарегистрировано снижение боли на 21,6 мм у получавших диацереин и на 9,4 мм при использовании плацебо. Через 6 мес боль уменьшилась соответственно на 22,5 и 9,3 мм. Что касается безопасности диацереина, то среди нежелательных явлений встречались частый жидкий стул, диарея, гастралгии, которые в большинстве случаев прекращались по мере продолжения приема препарата и не имели клинического значения. У небольшого числа пациентов отмечено изменение цвета мочи. Не выявлено изменения лабораторных показателей, отражающих состояние функции почек и печени [13].

B. Rintelen и соавт. [14] провели систематический метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) из 23 представленных в различных базах данных, посвященных оценке симптом-модифицирующего действия диацереина. Авторы показали, что препарат значительно улучшает симптомы болезни по сравнению с плацебо, имеет практически равное с НПВП действие, но в отличие от них обладает выраженным последствием и не вызывает тяжелых побочных явлений.

Метанализ РКИ, посвященных эффективности и безопасности диацереина у 2637 больных гонартрозом и коксартрозом, в 9 из которых контролем служило плацебо, в 12 — НПВП, провели B.F. Leeb и B. Rintelen [15]. К концу наблюдения снижение выраженности боли было более значимым у получавших диацереин, чем у леченных НПВП и в группе плацебо (по оценке боли, физического функционирования, значительно меньшему приему анальгетиков «по требованию»). Количество побочных явлений при приеме диацереина было сходным с таковым НПВП, хотя при использовании последних побочные явления были более тяжелыми.

Структурно-модифицирующий эффект диацереина изучали в 3-летнем рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 507 больных с первичным коксартрозом [16]. Измерение суставной щели осуществляли при ежегодной рентгенографии тазобедренного сустава. Достоверно реже рентгенологическое прогрессирование выявлялось у больных, получавших диацереин, в отличие от группы плацебо (47,3 и 62,3% соответственно; $p=0,007$). Меньшей была скорость прогрессирования в течение 3 лет приема препарата: в среднем $0,18 \pm 0,25$ против $0,23 \pm 0,23$ мм в год в группе плацебо, что свидетельствует о структурно-модифицирующем действии диацереина. Необходимость в эндопротезировании тазобедренных суставов в период лечения и через 3 мес после его завершения была у 14,5%

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

больных основной группы и 19,8% обследованных в группе плацебо.

В отечественной литературе имеются данные о клиническом эффекте препарата артрокер — генерика артродарина [17]. В одном сообщении описано 45 женщин в возрасте 45–72 лет, имеющих II рентгенологическую стадию ОА, которым назначали артрокер в дозе 100 мг/сут в течение 16 нед. Выраженность боли по ВАШ достоверно уменьшилась с 65,8 до 39,2 мм. По опроснику НАQ показатель качества жизни к концу наблюдения составил 0,85.

Второе сообщение [18] касалось лечения артрокером 24 больных ОА, преимущественно женщин (20), при этом в 83,3% случаев имелся синовит. Несмотря на короткую продолжительность терапии — всего 1 мес, авторы отмечают уменьшение выраженности боли на 50% у 62,5% больных и купирование синовита во всех случаях. Интегральный индекс WOMAC снизился вдвое — с 47,2 до 24,3. Половина больных смогли отказаться от НПВП.

Оценка безопасности диацереина проведена у 484 больных гонартрозом, получавших различные суточные дозы препарата: 50, 100, 150 мг в сравнении с плацебо в течение 16 нед. Все три дозы оказались эффективнее плацебо в отношении снижения выраженности боли, индекса WOMAC. Побочные явления (послабление стула) развились у 53,3% больных при приеме диацереина в дозе 150 мг/сут, у 29,7% — 100 мг/сут и у 13,6% больных при использовании плацебо. Число пациентов, отказавшихся из-за этого от лечения диацереином, составило 9,8% при приеме 150 мг/сут и 2,7% — 100 мг/сут; в группе плацебо терапию прекратило 2,4% пациентов [19].

Таким образом, по современным представлениям, в патогенезе ОА важную роль играет воспаление, затрагивающее все структуры сустава, что требует проведения активного противовоспалительного лечения, направленного на различные звенья иммунного воспаления. При ОА коленных и тазобедренных суставов отмечены высокая эффективность и безопасность диацереина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van de Loo F.A., Joosten L.A., van Lent P.L. 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. *Arthr Rheum* 1995;38:164–72.
2. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug saf* 2004;27:411–20.
3. Kulich W., Fagerer N., Schwann H. Effect of the NSAID nimesulide on the radical scavenger glutathione S-transferase in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin* 2007;23(8):1981–6.
4. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vésalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27:1657–63.
5. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other NSAIDs. *Br Med J* 2003;327:18–22.
6. Алексеева Л.И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении остеоартроза. *Cons med* 2009;11:100–4.
7. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P. et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469–75.
8. Коган К.М., Золотарева Г.Д., Бернштейн И.Л. и др. Практический опыт применения препаратов нимулид и КОНДРОнова окружными специалистами и врачами-ревматологами г.Москвы. *Науч-практич ревматол* 2005;4:58–60.
9. Martel-Pelletier J., Mineau F., Jolicoeur F.C. et al. In vitro effects of Diacerhein and Rhein on IL-1 and TNF- α system in human osteoarthritis synovium and chondrocytes. *J Rheum* 1998;25:753–62.
10. Pelletier J.P., Mineau F., Boileau C. et al. Diacerhein 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 Rheum* 2003;21:171–7.
11. Балабанова Р.М., Каптаева А.К. Артродарин — новый препарат патогенетической терапии остеоартроза. *Науч-практич ревматол* 2009;2:49–53.
12. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания. *Науч-практич ревматол* 2011;1:50–7.
13. Pavelka K., Trc T., Karpas K. et al. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthr Rheum* 2007;56:4055–64.
14. Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with Diacerhein in the treatment osteoarthritis. *Arch Int Med* 2006;166:1899–906.
15. Leeb B.F., Rintelen B. Systematic meta-analysis trials with Diacerhein in osteoarthritis. *Osteoarth Cartil* 2005;13(Suppl A):S 68.
16. Dougades M., Nguen M., Berdah L. et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. *ECHODIAN*, a three-ear placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2001;44:2539–47.
17. Лыгина Е.В., Филоненко С.П., Савкина Н.П. и др. Оценка эффективности терапии диацереином у больных гонартрозом. Тезисы II Всероссийского конгресса ревматологов. Ярославль, 2011;40.
18. Мясоутова Л.И., Лапшина С.А., Васильев А.Г. Применение артрокера в лечении гонартроза. Тезисы II Всероссийского конгресса ревматологов. Ярославль, 2011;51.
19. Pelletier J.P., Yaron M., Haraoui B. Efficacy and safety of Diacerhein in osteoarthritis of the knee. *Arthr Rheum* 2000;43:2339–48.