

Діацереїн проти нестероїдних протизапальних препаратів у лікуванні остеоартриту колінного суглоба: метааналіз

Остеоартрит (ОА) колінного суглоба (ОАКС) – поширене захворювання опорно-рухового апарату, яке уражає мільйони людей у всьому світі та становить серйозну проблему для клініцистів і дослідників. Нові дані свідчать про те, що діацереїн може полегшити багатогранну симптоматику ОАКС. З огляду на це був проведений систематичний огляд і метааналіз для оцінки ефективності та безпеки діацереїну в пацієнтів з ОАКС.

ОАКС – захворювання з поступовою дегенерацією хряща, що зумовлює дегенерацію суглоба, біль, скутість й обмеження діапазону рухів у коліні. Зі старінням населення захворюваність на ОАКС щороку зростає, що стає однією з основних причин втрати рухливості в людей похилого віку. Збільшення тягаря ОА чинить значний вплив на системи охорони здоров'я та економіку, при цьому медичні витрати, пов'язані з хворобою, становлять 1-2,5% валового внутрішнього продукту в країнах Північної Америки з високим рівнем доходу. З огляду на відсутність ефективних методів лікування ОА поточна стратегія зосереджена на полегшенні болю та мінімізації функціональних обмежень. Незважаючи на те що нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) зазвичай використовуються для лікування симптомів ОА, їхнє тривале застосування асоціюється з підвищеним ризиком ускладнення шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинних подій і рецидиву симптомів із боку суглобів після припинення їхнього застосування. Отже, існує нагальна потреба знайти безпечний та ефективний варіант лікування, який може полегшити симптоми ОАКС.

Діацереїн (похідний антрахінону, екстрагований з ревеню) використовується останніми роками як засіб для лікування різних проявів ОА. Деякі дослідження демонструють, що діацереїн має антикатаболічні властивості, діючи на синовіальні мембрани та хрящі.

В зазначеному випробуванні було проведено метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) діацереїну з метою оцінити ефективність і безпеку цього засобу в терапії ОАКС.

Дослідження проводилося на замовлення PRISMA, зареєстровано на PROSPERO (№ CRD42022365623).

Пошук матеріалів здійснювався у 8 базах даних, включаючи Embase, PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Wanfang Database (WanFang), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Science and Technology Periodical Database (VIP).

Література для розгляду мала відповідати таким критеріям:

1) пацієнти, залучені до випробування, мали відповідати діагностичним критеріям ОА: згідно з рекомендаціями Американської колегії ревматології (American College of Rheumatology, ACR) або Китайської ортопедичної асоціації з діагностики та лікування ОА (Chinese Orthopedic Association-Guideline for diagnosis and treatment of osteoarthritis, COA);

2) РКД обмежені публікаціями китайською та англійською мовами;

3) експериментальна група отримувала діацереїн, контрольна група – НПЗП протягом щонайменше 12 тиж;

4) до результату було включено щонайменше одне з такого: WOMAC (Western Ontario and McMaster University), VAS (Visual Analogue Scale), загальну оцінку ефективності пацієнтами та дослідниками, а також побічні ефекти. Критерії виключення:

1) огляди та випробування, опубліковані лише у вигляді абстрактів (стислих резюме);

2) збережена публікація лише однієї статті;

3) тривалість медикаментозного втручання не була однаковою в експериментальній та контрольній групах;

4) повний текст або експериментальні дані були недоступними;

5) звіти про випадки, тези конференцій, протоколи досліджень та експериментів на тваринах.

У дослідження було включено 12 РКД із загальною кількістю 1732 учасники, які у 861 випадку отримували діацереїн як експериментальне лікування, а у 871 випадку – НПЗП як контрольне лікування. Тривалість лікування для обох груп становила не менше 12 тиж.

РЕЗУЛЬТАТИ МЕТААНАЛІЗУ

Оцінка WOMAC

У 8 дослідженнях для оцінки ефективності лікування використовували шкалу WOMAC, що дозволило об'єднати отримані результати. Об'єднаний аналіз результатів продемонстрував, що діацереїн і НПЗП мали однакову ефективність у покращенні оцінки WOMAC. Крім того, аналіз підгруп довів, що діацереїн мав схожу ефективність із цефексоксибом, диклофенаком натрію або піроксикамом щодо покращення оцінки WOMAC.

Три дослідження повідомили про оцінку WOMAC пацієнтів під час 4-тижневого спостереження після лікування. Об'єднані результати виявили значну статистичну різницю в балах WOMAC між експериментальною та контрольною групами, що свідчило про більшу ефективність діацереїну в поліпшенні показника WOMAC, ніж НПЗП через 4 тиж після припинення прийому препарату.

Оцінка ВАШ

У 8 дослідженнях динаміку симптомів ОАКС оцінювали за ВАШ (візуальною аналоговою шкалою). Оцінка ВАШ між експериментальною та контрольною групами не була статистично значущою, а це свідчить про те, що діацереїн і НПЗП мали зрівняний ефект у покращенні оцінки ВАШ. Аналіз підгруп виявив, що діацереїн був ефективнішим у покращенні показників ВАШ порівняно з мелоксикамом, але він не перевершував цефексоксибу, диклофенаку натрію або піроксикаму.

Два дослідження повідомляли про показники ВАШ у пацієнтів через 4 тиж після закінчення лікування. Оцінка ВАШ між експериментальною та контрольною групами була статистично значущою, що свідчило про вищу ефективність діацереїну в поліпшенні показника ВАШ, ніж НПЗП через 4 тиж після припинення прийому препарату.

Глобальна оцінка ефективності пацієнтами та дослідниками

Загальна ефективність лікування оцінювалася як пацієнтом, так і дослідником за допомогою 4-бальної оціночної шкали (на запитання «Наскільки успішним, на вашу думку, було лікування на даний момент?») варіанти відповіді варіювали від «неефективно» до «дещо ефективно», «повністю ефективно» і «дуже ефективно». Зведені результати показали, що діацереїн був кращим за НПЗП із погляду оцінки загальної ефективності пацієнтів і дослідників.

Безпека

Побічні ефекти були зареєстровані в 11 дослідженнях, причому найбільше постраждав ШКТ, що проявлялося такими симптомами, як діарея, нудота та болі в животі. Об'єднані результати продемонстрували, що безпека діацереїну та НПЗП була зрівняною.

ОБГОВОРЕННЯ ТА ВИСНОВКИ

З огляду на результати вищезазначеного метааналізу діацереїн продемонстрував хорошу ефективність у покращенні оцінки WOMAC і ВАШ, що виявилось зрівняним із НПЗП. Хоча не спостерігалось суттєвих відмінностей між діацереїном і НПЗП за оцінками WOMAC і ВАШ протягом періоду лікування, пацієнти та дослідники вважали діацереїн значно кращим за НПЗП із погляду загальної ефективності. Крім того, діацереїн перевершив НПЗП у покращенні оцінок WOMAC і ВАШ при спостереженні після завершення лікування, що свідчить про те, що він має вираженіший відтермінований ефект.

ОАКС насамперед характеризується дегенерацією хряща, причому прозапальні цитокіни є ключовим фактором прогресування захворювання. Виявлено, що підвищені рівні прозапальних факторів у суглобах сприяють руйнуванню хряща. Інтерлейкін-1 (IL-1) був виявлений у деяких суглобових тканинах пацієнтів з ОАКС; також продемонстровано, що він прискорює катаболізм хондроцитів, сприяючи деградацію хряща. IL-1 також індукує запалення

в синовіальних клітинах. Kobayashi та співавт. показали, що вплив на рецептор IL-1 інгібіторами IL-1 зменшує деградацію хрящового матриксу, сприяючи в такий спосіб відновленню хряща. Крім того, Attur і співавт. показали, що пацієнти з ОА та гіперекспресією IL-1 мали більшу кількість уражених суглобів, вищі оцінки болю та підвищений ризик прогресування захворювання. Отже, IL-1 тісно пов'язаний з болем і прогресуванням захворювання в пацієнтів з ОАКС.

Діацереїн є похідним антрахінону; його основний механізм дії полягає в інгібуванні системи IL-1 і пов'язаних з нею сигнальних шляхів. Дослідження Moldovan і співавт. показали, що діацереїн може пригнічувати активацію IL-1. Він також має протизапальні властивості, зменшуючи кількість рецепторів IL-1 у хондроцитах і збільшуючи продукцію антагоніста рецептора IL-1, що зрештою зумовлює зниження рівня IL-1 у синовіальній рідині пацієнтів з ОАКС. Діацереїн інгібує шлях MAPK (Mitogen-activated protein kinase), активований IL-1, і зв'язування факторів транскрипції NF-κappa B, AP-1. Ці фактори є вирішальними в експресії кількох прозапальних генів у хондроцитах. За результатами численних досліджень також підтверджено захисну дію діацереїну на хрящі. Voileau та співавт. продемонстрували, що діацереїн ефективно запобігає деградації хряща шляхом зниження активності MMP-13 й утворення остеокластів. Саме тому діацереїн є перспективним терапевтичним засобом при ОАКС.

Метааналіз показав, що частота побічних дій у разі застосування діацереїну була зрівняною з такою НПЗП, що свідчить про сприятливий профіль безпеки. Також зазначалося, що серед побічних ефектів частота симптомів із боку верхніх відділів ШКТ за використання НПЗП є значно вищою, ніж при застосуванні діацереїну. Наприклад, Loutheno та співавт. повідомили, що один пацієнт, який отримував НПЗП, був госпіталізований через шлунково-кишкову кровотечу під час лікування, тоді як у хворих, котрі отримували діацереїн, не повідомлялося про серйозні побічні ефекти. НПЗП чинять знеболювальну, протизапальну та жарознижувальну дію шляхом пригнічення синтезу простагландинів, що може спричинити різні побічні ефекти, як-от шлунково-кишкови ускладнення (перфорація, виразка, кровотеча) та підвищений ризик серцево-судинних подій. Проте діацереїн має обмежений вплив на синтез простагландинів і слизову оболонку верхнього відділу ШКТ. Діарея – основний побічний ефект, пов'язаний із застосуванням діацереїну; зазвичай є легкою та тимчасовою. Це може бути помітною перевагою над НПЗП і підтримує діацереїн як дієву альтернативу лікування ОА, особливо в пацієнтів літнього віку та в тих, хто має підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі, серцево-судинних захворювань.

Результати цього дослідження свідчать про те, що діацереїн можна розглядати як ефективний засіб для лікування пацієнтів, які страждають на ОАКС. Особливо потенційна така альтернативна стратегія терапії для пацієнтів, яким протипоказані НПЗП.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні діацереїн представлений під назвою Флекцерин (АТ «Київський вітамінний завод»). Цей препарат доступний у вигляді капсул для перорального прийому.

Флекцерин, як і всі інші лікарські засоби, потрібно приймати за схемою, регламентованою в інструкції для медичного призначення, тобто протягом перших 2-4 тиж лікування дорослим по 1 капсулі (50 мг) після прийому їжі на ніч. Із 2-4-го тиж лікування дозу лікарського засобу слід підвищувати до 100 мг/добу за 2 прийоми (по 1 капсулі вранці та ввечері після вживання їжі). Лікарський засіб слід застосовувати протягом тривалого періоду (не менше 6 міс).

Тривалість застосування препарату залежить від показань та ефективності лікування.

За матеріалами: Zeng F, Wang K, Duan H, et al. Diacerein versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 18, 308 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03786-6>.

Підготувала **Олена Костюк**

Флекцерин ^{diacerein 50 mg}

— для лікування остеоартриту та остеоартрозу

- Діацереїн є найбільш правильним вибором при лікуванні пацієнтів із поєднанням коксартрозу з гонартрозом¹
- Рекомендований Європейською протиревматичною лігою¹



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

1. Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, А.С. Крилова, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Вибір структурно-модифікуючих і противовоспалителних препаратів у пацієнтів з остеоартрозом, Український ревматологічний журнал, №2 (52), 2013.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Флекцерин

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Флекцерин: **Склад:** 1 капсула містить діацереїну 50 мг. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС M01AX21. **Показання.** Ревматичні захворювання суглобів (остеоартрити, остеоартрози). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату або до антрахінону в анамнезі. **Спосіб застосування та дози.** Протягом перших 2-4 тижнів лікування Флекцерин призначають дорослим по 1 капсулі (50 мг) після прийому їжі на ніч. Починаючи з 2-4-го тижня лікування, дозу препарату збільшують до 100 мг на добу за 2 прийоми (по 1 капсулі вранці і ввечері після їди). Препарат застосовують протягом тривалого періоду (не менше 6 місяців). **Тривалість курсу лікування** встановлює лікар індивідуально. Пацієнти з хронічною нирковою недостатністю. При нирковій недостатності може змінюватися фармакокінетика діацереїну. У цих випадках рекомендується знижувати дозу до 1 капсули на добу (кліренс креатиніну < 30 мг/мл). **Побічні реакції.** Можливі диспепсичні явища, діарея, біль у животі, які виникають протягом першого місяця лікування. Інші побічні ефекти включають підвищення рівня печінкових ферментів, інтенсивне забарвлення сечі в жовтий колір, алергічні шкірні реакції (кропив'янка, свербіж). **Передозування.** При випадковому або навмисному прийомі великих доз діацереїну може виникнути діарея. Специфічного антидоту не існує. Невідкладне лікування полягає у відновленні електролітного балансу. Застосування у період вагітності або годування груддю. Протипоказано. **Діти.** Ефективність і безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому діацереїн протипоказано застосовувати у цій віковій групі. Особливості застосування. З огляду на пізній початок дії (через 2-4 тижні) протягом першого місяця лікування Флекцерином його можна поєднувати з іншими нестероїдними протизапальними препаратами та анальгетиками. Під час терапії діацереїном слід періодично (1 раз на 2-3 місяці) робити розгорнутий аналіз крові, визначення ферментів печінки та аналіз сечі. Слід тимчасово припинити лікування у випадку терапії антибіотиками, оскільки останні можуть вплинути на кишкову флору та кінетику препарату. Лікування діацереїном може посилити симптоми ентероколіту у хворих, які приймають антибіотики та хіміотерапію, що впливають на кишкову флору. З обережністю призначати пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю. У ході досліджень не відбувалося фармакокінетичних змін діацереїну при помірному і тяжкому цирозі печінки. При застосуванні діацереїну з їжею зростає всмоктування препарату (на 24 %); з іншого боку, тривалий дефіцит їжі зменшує біодоступність діацереїну. Як частота виникнення побічних ефектів, так і прискорений транзит через кишечник прямо пропорційно залежать від кількості діацереїну, що всмоктався. Прийом препарату натщесерце або після дуже невеликої кількості їжі може призвести до розвитку побічної дії. Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати при спадковій непереносимості галактози, дефіциті лактази Лаппа або порушенні мальабсорбції глюкози-галактози. **Фармакодинаміка.** Флекцерин — це лікарський засіб для лікування остеоартрит та остеоартрозу, який має анальгетичні, антипіретичні та протизапальні властивості. Діацереїн класифікується як повільно діючий засіб, ефект якого з'являється протягом 2-4 тижнів лікування і досягає клінічної значущості після 4-6 тижнів. Він має оригінальний механізм дії, що відрізняється від механізму дії нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Діацереїн, як і його активний метаболіт реїн, інгібує синтез та активність інтерлейкіну-1 (IL-1), що відіграє провідну роль у патогенезі остеоартриту, і водночас підвищує продукування трансформуючого фактора росту- β (TGF- β), який ініціює проліферацію хондроцитів і стимулює продукування колагену II, протеогліканів і гіалурону. На відміну від нестероїдних протизапальних засобів діацереїн не інгібує синтез простагландинів і, отже, не має гастроудоденальних побічних ефектів. **Упаковка.** По 10 капсул у блистері; по 1 або 3 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/12618/01/01 з 16.08.2017

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я!