

Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе)

Каратеев А.Е., Алексеева Л.И.

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

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

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Contact: Andrei Karateev; aekarateev@rambler.ru

Поступила 19.03.15

Диацереин (ДР) — препарат из группы медленно действующих симптоматических средств (хондропротекторов), который широко используется для лечения остеоартроза (ОА). Одним из главных достоинств этого препарата считается низкий риск опасных осложнений. Однако в России, несмотря на популярность ДР, не проводилось собственных крупных исследований безопасности этого препарата.

Цель исследования — оценить частоту нежелательных реакций (НР) при использовании ДР (Диафлекс®, Ромфарм) в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ применения ДР у 3479 больных (60,4% женщин и 39,6% мужчин, средний возраст $57,6 \pm 12,6$ года), страдавших ОА и неспецифической болью в спине. ДР назначался в дозе 100 мг/сут, оценка результатов лечения проводилась через 30 дней. Пациенты получали комплексную терапию: помимо ДР, 62,6% принимали нестероидные противовоспалительные препараты, а также миорелаксанты, локальные инъекции глюкокортикоидов, иные хондропротекторы и др. Оценивалась эффективность терапии (динамика боли по визуальной аналоговой шкале — ВАШ — и удовлетворенность лечением), а также частота и характер НР.

Результаты. Комплексная терапия с использованием ДР была эффективна у большинства больных: интенсивность боли снизилась с $71,2 \pm 17,5$ до $22,6 \pm 16,3$ мм ВАШ, 76% пациентов оценили результат лечения как «хороший» или «превосходный». Основные НР были связаны с желудочно-кишечным трактом, причем выраженные гастралгии, тошноту и чувство тяжести отметили лишь 1,7; 1,8 и 2,4% пациентов. Отмечалось учащение стула: исходно $5,91 \pm 1,9$ эпизода дефекации в неделю, через 30 дней приема ДР — $7,3 \pm 2,8$ эпизода в неделю ($p < 0,001$). Выраженная диарея развилась только у 30 (0,86%) больных. Существенное (более чем в 2 раза в сравнении с верхним значением нормы) повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) было отмечено лишь у 20 (0,57%) больных.

Заключение. Комплексное лечение с использованием ДР эффективно уменьшает боль у пациентов с ОА и люмбагией. ДР хорошо переносится и редко вызывает серьезные НР. Выраженная диарея и значительное повышение уровней АЛТ/АСТ отмечаются менее чем у 1% больных, принимавших ДР на протяжении 30 дней.

Ключевые слова: остеоартроз; неспецифическая боль в спине; диацереин; нежелательные реакции; диарея.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе). Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):169–174.

ESTIMATION OF DIACEREIN TOLERABILITY IN REAL CLINICAL PRACTICE: RESULTS OF THE RACADA (RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF CLINICAL ASPECTS OF USING DIAFLEX IN OSTEOARTHRITIS)

Karateev A.E., Alekseeva L.I.

Diacerein (DR) is widely used to treat osteoarthritis (OA) and belongs to a group of symptomatic slow-acting drugs for OA (SYSADOA). One of the major benefits of this drug is a low risk of serious adverse events (AE). However, Russia has not conducted its own large-scale trials of the safety of DR despite its popularity.

Objective: to estimate the frequency of AE of DR (Diaflex®, Romfarm) in real clinical practice.

Subjects and methods. The use of DR was retrospectively analyzed in 3479 patients (60.4% women and 39.6% men; mean age 57.6 ± 12.6 years) with OA and back pain. DR was used in a dose of 100 mg/day; treatment results were assessed following 30 days. The patients received combination therapy: in addition to DR, 62.6% took nonsteroidal anti-inflammatory drugs, as well as myorelaxants, local glucocorticoid injections, other SYSADOA, etc. The efficiency of therapy (visual analogue scale (VAS) pain changes and treatment satisfaction), and the frequency and nature of AE were assessed.

Results. Combination therapy using DR was effective in the majority of patients: VAS pain intensity decreased from 71.2 ± 17.5 to 22.6 ± 16.3 mm; 76% of the patients rated their treatment results as good or excellent. Major AE involved the gastrointestinal tract; obvious gastralgia, nausea, and a sensation of heaviness were observed in only 1.7, 1.8, and 2.4% of the patients, respectively. There were frequent stools: 5.91 ± 1.9 defecation episodes per week at baseline; 7.3 ± 2.8 episodes per week after 30 days of DR administration ($p < 0.001$). Only 30 (0.86%) patients developed marked diarrhea. There was a considerable (more than two-fold higher than the upper reference limits) increase in alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase (ALT/AST) levels in only 20 (0.57%) patients.

Conclusion. Combination treatment using DR is effective in reducing pain in patients with OA and low back pain. DR is well tolerated and rarely causes serious AE. Marked diarrhea and significantly elevated ALT/AST levels are seen in less than 1% of the patients taking DR for 30 days.

Key words: osteoarthritis; back pain; diacerein; adverse events; diarrhea.

For reference: Karateev AE, Alekseeva LI. Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice: Results of the RACADA (Retrospective Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoArthritis). Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):169–174.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-169-174>

Остеоартроз (ОА) — наиболее частое заболевание опорно-двигательной системы человека, представляющее собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Эта болезнь находится на одном из первых мест среди причин инвалидизации и определяет существенные материальные затраты, связанные с потерей трудоспособности, необходимостью лечения и ухода за больными [1, 2].

Хотя современная медицина пока не располагает средствами, позволяющими добиться стойкой ремиссии ОА, тем не менее фармакотерапия этого заболевания имеет очень большое значение — прежде всего как метод повышения качества жизни и снижения потребности в дорогостоящих (но, к сожалению, не всегда однозначно эффективных) хирургических операциях. Например, в США, где число больных ОА составляет примерно 27 млн человек, в течение одного года (данные за 2009 г.) по поводу этого заболевания потребовалось провести 905 тыс. операций эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов. Суммарные затраты на эти операции составили астрономическую цифру — 42,3 млрд долларов [3].

Сегодня врач имеет в своем распоряжении ряд фармакологических средств, позволяющих успешно контролировать основные симптомы ОА: парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), центральные анальгетики, средства, влияющие на дисфункцию ноцицептивной системы (дулоксетин, прегабалин и др.), инъекционные формы глюкокортикоидов (ГК) и гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения [4].

Особое место среди этих препаратов занимают медленно действующие симптоматические средства (МДСС), так называемые хондропротекторы — диацереин (ДР), хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат и неомыляемые соединения авокадо и сои. По современным представлениям, их основной фармакологический эффект связан с «медленным» противовоспалительным действием, опосредованным воздействием на рецепторы сигнальных молекул и синтез провоспалительных медиаторов. Снижая интенсивность синовиального воспаления, МДСС не только уменьшают боль, но и замедляют разрушение суставного хряща, т. е. влияют на прогрессирование ОА. Одним из главных достоинств МДСС считается хорошая переносимость и низкая частота серьезных неблагоприятных реакций (НР). Это особенно важно, учитывая проблему multimorbidity ОА, ведь пожилые люди, составляющие основной контингент пациентов с этим заболеванием, зачастую имеют взаимовлияющую патологию сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек и эндокринной системы. Наличие коморбидных заболеваний существенно повышает риск осложнений, связанных с использованием при ОА эффективных и быстродействующих средств — НПВП и ГК. Для МДСС, в отличие от этих препаратов, развитие класс-специфических системных осложнений не характерно, поэтому, с точки зрения безопасности, они представляются средством выбора для многих больных ОА [4].

Ярким представителем МДСС является ДР. Блокируя мембранный рецептор интерлейкина 1α — субстанции, обладающей мощным провоспалительным действием, ДР препятствует активации основных клеток воспалительного ответа — макрофагов и нейтрофилов, а также выработке биологически активных субстанций, оказывающих непосредственное повреждающее действие на хрящ (металлопротеиназы, продукты перекисного окисления, NO и др.).

Эффективность этого препарата в отношении купирования симптомов ОА, а также определенное структурно-модифицирующее действие были показаны в ходе серии хорошо организованных клинических исследований [5]. ДР широко используется в России и ряде стран СНГ, а также в 8 странах Евросоюза — Австрии, Греции, Испании, Италии, Португалии, Словакии, Франции и Чехии [6], многих странах Азии, включая наиболее крупные — Индию и Китай.

Многие ведущие эксперты, занимающиеся проблемой рациональной фармакотерапии ОА, до последнего времени представляли ДР достаточно действенным и вполне безопасным лекарством. Отражением этой позиции стали рекомендации по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов, представленные в 2005 г. европейским сообществом ревматологов — EULAR (Европейская лига по борьбе с ревматизмом) [7].

Однако в декабре 2013 г. основной орган медицинского контроля Евросоюза — European Medicines Agency (ЕМА) — сообщил о начале процедуры пересмотра показаний и противопоказаний к назначению ДР и даже предложил приостановить его продажу в связи с относительно высокой частотой осложнений со стороны ЖКТ и печени. Прежде всего, речь шла о таком осложнении, как диарея [8]. И хотя в дальнейшем Комитет по фармаконадзору и оценке рисков ЕМА (PRAC) признал, что преимущества ДР превышают его недостатки, тем не менее были рекомендованы определенные ограничения для его использования (в частности, для лиц старше 65 лет), а также обозначена необходимость более жесткого контроля его НР [6].

В связи с этим большой интерес представляет оценка безопасности применения ДР в России. Этот препарат достаточно популярен в нашей стране, однако национальные исследования его эффективности и переносимости основаны на достаточно ограниченном клиническом материале.

Материал и методы

Настоящая работа представляет собой анализ результатов 4-недельного применения ДР (Диафлекс®, Ромфарма) у 3479 больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Эти данные были получены в рамках ретроспективного исследования безопасности этого фармакологического продукта. В ходе исследования лечащим врачам предлагалось заполнить специальную карту, включавшую оценку ряда клинических показателей у пациентов, которым был назначен ДР в дозе 100 мг/сут и которые принимали его в течение 4 нед. В исследовательскую карту были внесены следующие параметры: выраженность боли до и через 4 нед после назначения ДР, оценка удовлетворенности результатом лечения по 6-балльной шкале (где «0» — отсутствие эффекта, а «5» — превосходный эффект), наличие симптомов со стороны ЖКТ (прежде всего диареи), а также сывороточный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

В табл. 1 представлены основные клинические параметры больных. Как видно, преобладали женщины старшего возраста, средний возраст пациентов превышал 50 лет. Большинство из них страдали ОА крупных суставов (гонартроз и коксартроз), а также дорсалгиями и испытывали выраженные боли. Приводить точную формулировку диагноза состояний, которые привели к развитию боли в спине, представлялось нецелесообразным из-за их разнообразия. Это известная проблема российской медицины — серьезные затруднения при точной формулировке диагно-

за состояний, которые ранее входили в архаичную нозологическую форму «остеохондроз». Поскольку решение этой задачи не входило в круг интересов авторов, в качестве диагноза отмечена преобладающая область спины, вызываю-

Таблица 1 Клиническая характеристика исследуемой группы

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm m$	57,6 $\pm$ 12,6
Возраст >65 лет, %	33,4
Пол: женщины/мужчины, %	60,4/39,6
Основные диагнозы, %*:	
гонартроз	28,4
коксартроз	28,0
генерализованный ОА и другие формы ОА	13,8
люмбагия	23,1
цервикалгия	3,1
торакалгия	1,7
другие	1,3
Выраженность боли, мм ВАШ, $M \pm m$	71,2 $\pm$ 17,5
Сопутствующая патология пищеварительной системы, %:	
язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе	11,3
желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе	1,9
гастралгии/диспепсия	31,6
заболевания печени	2,5
желчнокаменная болезнь	13,4
диарея	1,7
запоры	15,4

Примечание. * – формулировка дорсалгии соответствует преобладающей области спины, в которой пациент испытывал боль. Точные диагнозы, внесенные врачами в карты, не приводятся из-за их разнообразия. ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Таблица 2 Сопутствующая терапия и методы лечения

Препараты	Доля принимавших, от общего числа больных, %
НПВП	62,6
Препараты из группы НПВП (доля от общего числа больных, принимавших НПВП):	
ацеклофенак	5,3
диклофенак	6,9
кетопрофен	8,4
кеторолак	2,5
лорноксикам	3,0
мелоксикам	32,3
нимесулид	24,7
теносикам	2,4
целекоксиб	2,3
эторикоксиб	2,3
другие*	2,7
Комплекс гликозаминогликанов, пептидов и микроэлементов для инъекций (алфлутоп)	42,1
Миорелаксанты	8,1
Другие МДСС	4,4
Локальное введение ГК	4,3
Витамины группы В (инъекционная форма)	6,8
Физиотерапевтическое лечение	9,1
Антигипертензивные средства	22,8
Ингибиторы протонной помпы	6,4
Низкие дозы аспирина	5,4

Примечание. * – амтолметил гуацил, напроксен + эзомерпазол, индометацин, ибупрофен, метамизол.

щая наибольшее беспокойство пациента: «люмбагия», «торакалгия» и «цервикалгия».

У пациентов отмечалась достаточно высокая частота сопутствующих заболеваний пищеварительной системы. Так, более 10% имели язвенный анамнез, около трети – различные неприятные симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, 15% – патологию гепатобилиарной системы. Это создало серьезный коморбидный фон, который существенно повышал риск осложнений при проведении фармакотерапии.

Помимо ДР, многие больные получали другие лекарственные препараты для купирования мышечно-скелетной боли, а также для лечения коморбидных заболеваний и патологических состояний (табл. 2). Большинство больных принимали НПВП (преимущественно мелоксикам и нимесулид); почти половина из них также получали инъекционный препарат, содержащий комплекс гликозаминогликанов, пептидов и микроэлементов (алфлутоп), – популярное в России средство для лечения ОА и дорсалгии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы SPSS 17.0. Средние значения количественных значений в нашей работе представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий количественных параметров оценивалась с помощью Т-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных по критерию χ^2 и точному тесту Фишера.

Результаты

На фоне проводимой терапии отмечалось существенное снижение выраженности боли: с $71,2 \pm 17,5$ до $22,6 \pm 16,3$ мм по ВАШ, т. е. на 68,3% по сравнению с исходным уровнем. Большинство пациентов оценили результат лечения как «хороший» или «превосходный» (соответственно 4 и 5 баллов по уровню удовлетворенности; рис. 1).

Более высокая оценка результатов лечения была отмечена у пациентов, страдавших люмбагией, в сравнении с больными ОА: «хорошую» или «отличную» оценку дали 81,4 и 69,5% соответственно ($p < 0,001$). У больных коксартрозом снижение боли по ВАШ оказалось менее выраженным (с $71,3 \pm 16,7$ до $26,4 \pm 16,5$), в сравнении с гонартрозом (с $70,0 \pm 17,5$ до $21,7 \pm 17,5$) и люмбагией (с $72,8 \pm 16,7$ до $20,0 \pm 16,9$; $p < 0,05$).

На фоне проводимой терапии у большинства больных, принимавших НПВП (56,1%), удалось отменить или снизить дозу этих препаратов.

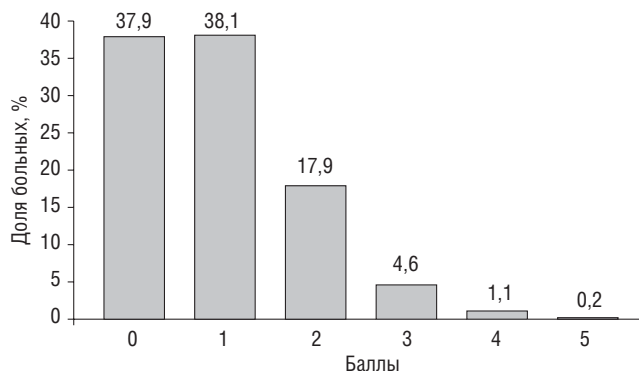


Рис. 1. Субъективная удовлетворенность лечением (по мнению пациентов, 0 – нет эффекта, 5 – превосходный эффект)

У части больных на фоне проводимой терапии отмечались различные неприятные ощущения со стороны ЖКТ (табл. 3). Наиболее часто отмечались такие симптомы, как чувство «тяжести в эпигастрии» и метеоризм. В подавляющем большинстве случаев эти симптомы, по мнению лечащих врачей, носили слабый или умеренно выраженный характер.

На фоне лечения отмечалось отчетливое увеличение частоты актов дефекации (рис. 2). Если исходно она составляла $5,91 \pm 1,9$, то к концу периода наблюдения — $7,3 \pm 2,8$ в неделю ($p < 0,001$). В то же время выраженная диарея (> 3 эпизодов неоформленного или жидкого стула в день) развилась лишь у 30 (0,86%) больных. При этом частота запоров существенно снизилась — если исходно они были отмечены у 15,4% больных, то через месяц приема ДР — лишь у 3,8% ($p < 0,001$).

В среднем достоверной динамики уровней АЛТ и АСТ отмечено не было: до лечения они составили $24,8 \pm 10,1$ и $25,7 \pm 10,2$ ед/л, после лечения — $27,6 \pm 16,7$ и $27,5 \pm 18,4$ ед/л соответственно (рис. 3). Существенное (более чем в 2 раза в сравнении с верхним значением нормы) повышение уровней трансаминаз было отмечено у 20 (0,57%) пациентов.

У двух больных в период лечения ДР развились клинически выраженные язвы желудка, подтвержденные при проведении эндоскопического исследования (эти пациенты помимо ДР получали НПВП); еще у одной пациентки — обострение желчнокаменной болезни.

Кроме того, лечащими врачами были отмечены такие НР, как кожные аллергические реакции ($n=2$), головная боль ($n=1$), головокружение ($n=2$), общая слабость ($n=1$), сонливость ($n=1$), потемнение мочи ($n=2$), частое мочеиспускание ($n=1$) и острая задержка мочи ($n=1$). Однако связь этих НР с приемом ДР (за исключением потемнения мочи — НР, известной для этого препарата) во всех случаях была сомнительной; наиболее вероятной причиной их развития представлялся прием НПВП.

Обсуждение

Согласно полученным данным, подавляющее большинство больных, леченных ДР, отметили существенное уменьшение мышечно-скелетных болей и высоко оценили назначенную терапию. Так, 76% пациентов определили результат лечения как «хороший» или «отличный». Конечно, столь значимый ответ на лечение нельзя объяснить только действием ДР, ведь помимо этого препарата использовались и другие эффективные средства — НПВП, алфлутоп, миорелаксанты, внутрисуставное введение ГК и др. По сути, речь может идти о суммарной оценке эффективности комплексной терапии, направленной на различные звенья патогенеза острой или хронической боли.

С другой стороны, результаты лечения в открытых неконтролируемых испытаниях (а именно такой характер носила настоящая работа) практически всегда оказываются значительно выше, чем в хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ).

Например, индийские ученые А. Sharma и соавт. [9], проводившие открытое наблюдательное исследование DOK (Dicerein in Osteoarthritis of the Knee), отметили высокую эффективность ДР, вполне соответствующую нашим данным. В ходе этой работы ДР в дозе 100 мг/сут был назначен на 12 нед 7923 пациентам с ОА, причем речь шла

о монотерапии (допускался прием парацетамола «по требованию»). Через 4 нед терапии уровень боли снизился в среднем на 21,8%, а к концу периода наблюдения — на 59,9%. Суммарно 85,5% пациентов оценили эффективность ДР как хорошую или превосходную.

С другой стороны, оценка эффективности ДР в «правильных» (с точки зрения так называемой доказательной медицины) РКИ была гораздо скромнее. Так, в 2014 г. Т. Fidelix и соавт. [10] представили метаанализ 10 РКИ ($n=2210$), в которых лечебное действие и безопасность этого препарата сравнивались с действием плацебо. Согласно проведенным расчетам, применение ДР обеспечивало лишь относительно небольшое, хотя и статистически значимое, снижение выраженности боли. В среднем, в отличие от плацебо, оно составило 8,65 мм по 100-миллиметровой ВАШ [95% доверительный интервал (ДИ)

Таблица 3 Симптомы со стороны ЖКТ, n (%)

Жалобы	Выраженность	
	слабая или умеренная	значительная
Боли в эпигастрии	209 (5,8)	58 (1,7)
Изжога	220 (6,3)	51 (1,5)
Отрыжка	208 (6,0)	48 (1,4)
Тошнота	327 (9,4)	61 (1,8)
Тяжесть в эпигастрии	579 (16,6)	85 (2,4)
Диарея	106 (3,0)	80 (2,3)
Запоры	88 (2,5)	45 (1,3)
Метеоризм	360 (10,3)	72 (2,1)

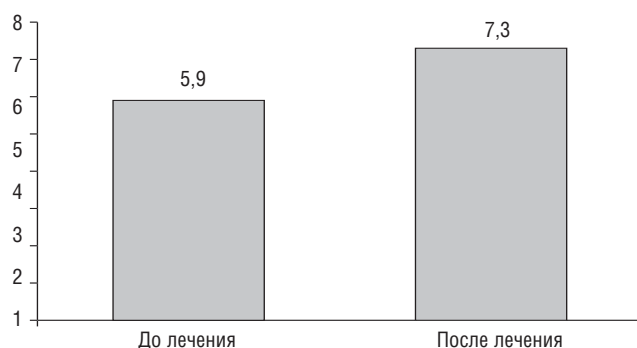


Рис. 2. Частота актов дефекации (в неделю) до и после 30-дневного приема ДР

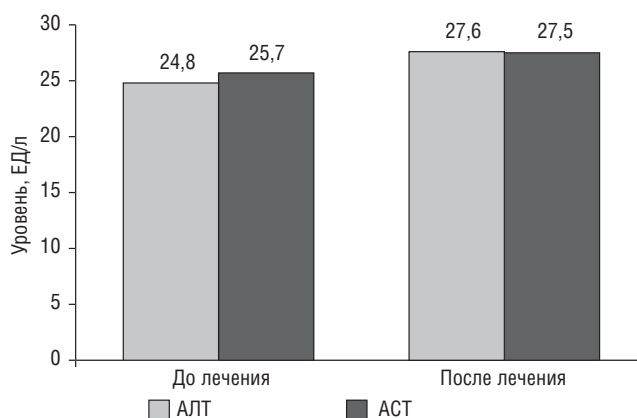


Рис. 3. Значения АЛТ и АСТ до и после 30-дневного приема ДР

1,68–15,62 мм]. Таким образом, по данным РКИ, применение ДР обеспечивает снижение боли примерно на 10% от исходного уровня.

В качестве примера можно привести классическое 16-недельное РКИ J. Pelletier и соавт. [11], которые сопоставили эффективность ДР в дозах 50, 100, 150 мг/сут и плацебо у 484 больных гонартрозом. Во всех группах активной терапии, по сравнению с контролем, было достигнуто достоверное улучшение: в среднем интенсивность боли снизилась (оценка по ВАШ) на 18,3 и 10,9 мм соответственно ($p < 0,05$). Как видно, хотя эффект ДР оказался статистически значимым, он был относительно небольшим.

Близкие результаты были получены в 6-месячном исследовании K. Pavelka и соавт. [12], которые сравнили эффективность ДР в дозе 100 мг/сут и плацебо у 168 больных гонартрозом. Через 3 мес выраженность суставной боли по WOMAC уменьшилась на 21,6 и 9,4 мм, а через 6 мес — на 22,5 и 9,3 мм соответственно ($p < 0,0001$).

Оценивая результаты РКИ, проведенных по «жесткому» сценарию и при условии сравнения с плацебо, нужно помнить, что работы такого рода нередко демонстрируют относительно низкие показатели эффективности для изучаемых препаратов и методов лечения. Подтверждением этого факта является опыт изучения лечебного потенциала НПВП — препаратов, обладающих очевидным обезболивающим действием. Удивительно, но, по результатам РКИ, эти препараты далеко не всегда показывают существенное отличие от плацебо. Это было показано R. Moore и соавт. [13], которые провели анализ серии 12-недельных РКИ ($n=3554$), в которых изучалась эффективность различных НПВП при ОА. Так, если улучшение на 50% отмечалось у 45–50% больных, получавших НПВП, то аналогичный результат среди принимавших плацебо был достигнут примерно у 30% больных.

Наиболее важной частью нашего исследования была оценка безопасности ДР. Согласно полученным данным, НР возникали относительно редко и в подавляющем большинстве случаев не были тяжелыми; по крайней мере, мы не получили сообщений о прерывании лечения из-за лекарственных осложнений.

Самым частым осложнением оказалась диспепсия. Жалобы на неприятные ощущения со стороны ЖКТ (боли в эпигастрии, тошнота, тяжесть и др.), в основном умеренные или слабые, суммарно предъявляли около 10% больных. При этом следует учесть, что многие из пациентов вместе с ДР получали НПВП, для которых появление диспепсии является весьма характерной НР.

Применение ДР отчетливо повышало частоту актов дефекации. Однако диарея, которая рассматривается рядом экспертов как основной ограничительный фактор для ДР, развилась лишь у 4,9% больных, причем выраженная (ежедневная или почти ежедневная) диарея отмечалась лишь у 2,3%.

Следует отметить, что основные исследования ДР показывают достаточно противоречивые данные в отношении частоты развития этого осложнения. Так, по результатам упомянутого выше метаанализа T. Fidelix и соавт. [10], отношение шансов (ОШ) для развития диареи при использовании ДР составляет 3,52 (95% ДИ 2,42–5,11). Правда, абсолютное повышение риска этого осложнения оказалось не столь велико — 24%, а связанная с ним вероятность прерывания лечения — ОШ 1,29 (95% ДИ 0,83–2,01).

Развернутый анализ частоты и характера НР, связанных с ДР, был представлен ЕМА в сообщении от 28 августа 2014 г. Так, частота диареи в различных клинических исследованиях, включая наблюдательные (всего 13 309 больных), существенно различалась и составляла от 0 до 54,4% [6]. В частности, в наблюдательном исследовании DOK ($n=7923$) развитие диареи было отмечено лишь у 2,3% лиц, в течение 12 нед принимавших 100 мг ДР [9]. Это более чем в 2 раза меньше, чем в нашем исследовании (суммарно 4,9%).

Очень ценный материал для оценки реальной ситуации с безопасностью того или иного фармакологического продукта дает анализ спонтанных сообщений о НР, поступающих в органы медицинского надзора от практикующих врачей. Такой анализ был проведен ЕМА и представлен в сообщении от 28 августа 2014 г.: согласно этому документу, чиновники Евросоюза располагают информацией о 979 случаях лекарственных НР, которые возникали при лечении ДР. Из них лишь 22 представляли сообщения о развитии диареи. Всего четыре эпизода носили тяжелый характер, сопровождалась выраженной дегидратацией и потребовали проведения интенсивной терапии, а один случай, который возник у 79-летней женщины с серьезной кардиоваскулярной патологией, привел к летальному исходу [6]. Учитывая, что ДР используется в клинической практике более 20 лет и достаточно популярен, становится понятно, что эпизоды серьезной диареи, угрожающей жизни больных, — исключительно редкое осложнение этого препарата.

Важно отметить, что использование ДР привело к нормализации стула у многих пациентов, до этого страдавших запорами. Это нарушение функции кишечника представляет собой нередкую и серьезную проблему для пожилых, инвалидизированных больных ОА [14]. По нашим данным, число больных, испытывающих проблему с запорами, сократилось более чем в 4 раза, что может рассматриваться как весьма благоприятное дополнительное действие ДР.

Мы оценили частоту гепатотоксических реакций при использовании ДР. Клинически выраженной патологии гепатобилиарной системы, за исключением одного случая обострения желчнокаменной болезни, отмечено не было. Значимое повышение уровней трансаминаз было зафиксировано лишь у 20 (0,57%) больных. Следует принять во внимание, что большинство больных получали НПВП и другие препараты, которые могут оказывать негативное влияние на функцию печени.

По данным ЕМА, в РКИ было зафиксировано 29 сообщений о гепатотоксических реакциях, связанных с приемом ДР. Частота этих осложнений существенно различалась в разных исследованиях и составила от 0,3 до 11,86% (в среднем 1,69%). Самое большое число проблем со стороны гепатобилиарной системы (у 15 пациентов) было зафиксировано в исследовании ECHODIAN, проведенном M. Dougados и соавт. [15]. В этой работе 507 больных коксартрозом в течение 3 лет получали ДР или плацебо с целью подтверждения способности этого препарата замедлять прогрессирование болезни. Среди описанных осложнений 11 (4,3%) случаев составили эпизоды существенного повышения уровней АСТ и АЛТ (в группе плацебо — 2,8%), а 4 (1,5%) — развитие или обострение заболевания гепатобилиарной системы: острый холецистит, безжелтушный гепатит, холедохолитиаз (в группе плацебо — 1,2%) [6, 15].

Среди 979 сообщений о НР, связанных с ДР, гепатотоксические осложнения составили <10% — всего 92 эпизода, причем 77 из них касались непосредственно гепатобилиарной системы, а 15 представляли собой сообщения о коагуляционных нарушениях, которые могли быть связаны с нарушениями функции печени (14 случаев изменения тромбинового времени или МНО, один случай васкулита). При описании собственно гепатотоксических реакций речь в основном шла о бессимптомном повышении уровня «печеночных ферментов», причем лишь 34 эпизода могли быть «вероятно» или «возможно» связаны с приемом ДР, а в остальных случаях эта связь представлялась маловероятной [6]. Еще два случая развития серьезных гепатотоксических реакций на фоне приема ДР описаны в медицинской литературе [16, 17].

Число других НР, отмеченных в нашем исследовании и не связанных с ЖКТ и печенью, было относительно небольшим, и они носили неспецифический характер.

Таким образом, проведя ретроспективный анализ результатов применения ДР (Диафлекс®, Ромфарма), мы можем заключить, что использование этого препарата в комплексном лечении ОА и дорсалгии ассоциируется с быстрым и значительным уменьшением выраженности мышечно-скелетной боли. Большинство больных, получавших Диафлекс®, отметили хороший

или превосходный эффект терапии. Специфические НР при его использовании — диарея и гепатотоксические реакции — отмечались достаточно редко. Этот факт тем более важен, что треть наших пациентов представляли лица в возрасте >65 лет, большинство из которых имели серьезные коморбидные заболевания. Очевидно, что подобные осложнения не могут считаться принципиально важной проблемой, ограничивающей назначение ДР в реальной клинической практике. Тем не менее при использовании ДР требуется контроль состояния больных, особенно при наличии тяжелой сопутствующей патологии, заболеваний печени или склонности к развитию диареи.

Прозрачность исследования

Исследование выполнено при материально-технической поддержке фирмы «Ромфарма». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайне исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Conaghan PG, Kloppenburg M, Schett G, Bijlsma JW; EULAR osteoarthritis ad hoc committee. Osteoarthritis research priorities: a report from a EULAR ad hoc expert committee. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1442–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204660. Epub 2014 Mar 13.
- Smith E, Hoy DG, Cross M, et al. The global burden of other musculoskeletal disorders: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1462–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204680. Epub 2014 Mar 3.
- Murphy L, Helmick CG. The impact of osteoarthritis in the United States: a population-health perspective. *Am J Nurs*. 2012 Mar;112(3 Suppl 1):S13–9. doi: 10.1097/01.NAJ.0000412646.80054.21.
- Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 134 с. [Karateev AE, Alexeyeva LI, Filatova EG, et al. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike* [Analgesics agents in therapeutic practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 134 p.]
- Балабанова РМ, Алексеева ЛИ. Ингибция интерлейкина-1 — новый подход к лечению остеоартроза. Медицинский совет. 2010;7(7):40–2. [Balabanova RM, Alekseeva LI. Inhibition of interleukin-1 — a new approach to the treatment of osteoarthritis. *Meditsinskii sovet*. 2010;7(7):40–2. (In Russ.)].
- Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014. На сайте: <http://www.ema.europa.eu/>
- Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):669–81. Epub 2004 Oct 7. doi: 10.1136/ard.2004.028886
- PRAC recommends suspension of diacerein-containing medicines. Committee cites concerns over gastro-intestinal side effects and liver toxicity. 6 December 2013 EMA/679264/2013/rev.2. На сайте: <http://www.ema.europa.eu/>
- Sharma A, Rathod R, Baliga VP. An open prospective study on postmarketing evaluation of the efficacy and tolerability of diacerein in osteo-arthritis of the knee (DOK). *J Indian Med Assoc*. 2008 Jan;106(1):54–6, 58.
- Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 10;2:CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
- Pelletier JP, 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.
- Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):4055–64. doi: 10.1002/art.23056
- Moore RA, Moore OA, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):374–9. doi: 10.1136/ard.2009.107805. Epub 2009 Apr 12.
- Каратеев АЕ. Применение лактулозы для коррекции нарушений стула у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2008;(6):69–73. [Karateev AE. Lactulose administration for correction of defecation disorders in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(6):69–73. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-493>
- Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al. ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2539–47.
- Vial T, Mille R, Bory RM, Evreux JC. Acute hepatitis associated with ingestion of diacerein. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21(10):795–6.
- Renan X, Lepage M, Connan D, et al. Case report of fatal hepatitis from diacerein. *Therapie*. 2001 Mar-Apr;56(2):190–1.