

Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии

Алексеева Л.И.¹, Таскина Е.А.¹, Кашеварова Н.Г.¹, Шаропова Е.П.¹, Аникин С.Г.¹, Стребкова Е.А.¹, Короткова Т.А.¹, Раскина Т.А.², Зонова Е.В.³, Оттева Э.Н.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия; ³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ⁴КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия; ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²650029 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; ³630091 Новосибирск, Красный проспект, 52; ⁴680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, 9

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ³Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ⁴Institute for Postgraduate Education of Health Professionals, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029; ⁵2, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091; ⁴9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева; braell@mail.ru

Contact: Lyudmila Alekseeva; braell@mail.ru

Поступила 25.12.17

Цель — изучить влияние диацереина (Диафлекс) на некоторые компоненты метаболического синдрома (МС) у больных с остеоартритом (ОА) коленного сустава.

Материал и методы. В многоцентровом открытом проспективном исследовании приняли участие 55 пациентов с ОА коленных суставов II–III стадии по Келлгрену–Лоуренсу и МС, с интенсивностью боли >40 мм по визуальной аналоговой шкале, в возрасте от 45 до 74 лет, с длительностью заболевания от 1 года до 30 лет. Длительность терапии составила 6 мес: 1 мес — прием препарата Диафлекс в дозе 50 мг/сут, затем 5 мес по 50 мг 2 раза в день, последующие 3 мес — период наблюдения. Во время каждого визита проводилась оценка эффективности и безопасности лечения, кроме того, учитывались показатели биохимических анализов крови в начале и в конце терапии.

Результаты и обсуждение. Статистически значимое улучшение показателей индекса WOMAC (всех его составляющих и суммарного значения), качества жизни по EQ-5D наблюдалось с первого месяца терапии и на протяжении всего периода наблюдения. При анализе по критерию OMERACT-OARSI показан высокий процент ответа на лечение: 92,5% пациентов в конце терапии и 92,2% — через 3 мес после ее окончания. На фоне лечения отмечено достоверное снижение индекса массы тела, уровней липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, мочевой кислоты. Нежелательные реакции выявлены в небольшом числе случаев (5,5%). **Заключение.** Диафлекс является эффективным и безопасным препаратом при лечении ОА коленных суставов у пациентов с МС. На фоне терапии достаточно быстро и значительно уменьшаются болевой синдром и скованность, улучшается функциональное состояние суставов. Кроме того, плейотропные эффекты препарата позволяют не только эффективно снижать массу тела, но и, возможно, улучшать течение состояний, ассоциированных с МС, за счет наблюдаемых коррекций метаболических нарушений.

Ключевые слова: остеоартрит; метаболический синдром; лечение; диацереин.

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157–163.

KNEE OSTEOARTHRITIS AND METABOLIC SYNDROME: NEW APPROACHES TO THERAPY

Alekseeva L.I.¹, Taskina E.A.¹, Kashevarova N.G.¹, Sharapova E.P.¹, Anikin S.G.¹, Strebkova E.A.¹, Korotkova T.A.¹, Raskina T.A.², Zonova E.V.³, Otteva E.N.⁴

Objective: to investigate the effect of diacerein (Diaflex) on some components of metabolic syndrome (MS) in patients with knee osteoarthritis (OA).

Subjects and methods. The multicenter open-label prospective study covered 55 patients aged 45 to 74 years with Kellgren–Lawrence Stage II–III knee OA and MS, with a pain intensity of >40 mm on a visual analogue scale, and with a disease duration of 1 to 30 years. The therapy duration was 6 months: Diaflex 50 mg/day for one month, then 50 mg twice daily for 5 months; the patients were followed up for the succeeding 3 months. During each visit, the efficiency and safety of treatment were evaluated; moreover, blood biochemical values were taken into account at the beginning and at the end of therapy.

Results and discussion. There was a statistically significant improvement in WOMAC index (all its components and total value) and quality of life using EQ-5D in the first month of therapy and throughout the follow-up. Analysis based on the OMERACT-OARSI criteria indicated high treatment response rates in 92.5% of the patients at the end of therapy and in 92.2% three months after its completion. The body mass index and levels of low-density lipoproteins, triglycerides, glucose, and uric acid significantly decreased during treatment. Adverse events were detected in a small number (5.5%) of cases.

Conclusion. Diaflex is an effective and safe drug in the treatment of knee OA in patients with MS. During therapy, there is a rapid and considerable reduction in pain and stiffness and an improvement in the functional state. In addition, the pleiotropic effects of the drug make it possible not only to effectively reduce weight, but also perhaps to improve the course of MS-associated conditions by the observed corrections of metabolic disturbances.

Keywords: osteoarthritis; metabolic syndrome; treatment; diacerein.

For reference: Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):157–163 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-157-163

Остеоартрит (ОА) представляет собой наиболее распространенную форму поражения суставов и является самой частой причиной боли и нетрудоспособности [1]. В 2012 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила, что ОА занимает первое место среди причин развития нетрудоспособности у лиц старше 60 лет практически повсеместно. Симптоматический

ОА вызывал ограничение движений приблизительно у 80% лиц этой группы, а 25% больных были неспособны выполнять большинство необходимых ежедневных двигательных активностей. С другой стороны, эксперты ВОЗ объявили ожирение новой хронической «эпидемией» нашего времени, поскольку почти 2 млрд человек в мире имеют избыточную массу тела [2].

Само по себе ожирение — это огромная медицинская проблема, представляющая серьезную угрозу для здоровья населения, поскольку оно связано с развитием целого ряда соматических заболеваний (поражение сердечно-сосудистой системы, легких, желудочно-кишечного тракта, некоторые эндокринологические болезни) [3]. Накопленные за последние годы данные свидетельствуют о том, что ожирение ассоциируется не только с развитием ОА [4, 5], но и с его прогрессированием [6]. В недавно опубликованном метаанализе было показано, что риск развития ОА коленных суставов возрастал на 35% при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на каждые 5 единиц [7]. Большое проспективное когортное исследование, охватившее 39 023 человека, установило, что риск эндопротезирования коленного сустава при ОА также связан с ожирением [8].

Патогенетические механизмы взаимосвязи ожирения и ОА изучены недостаточно, но биологически активные вещества, вырабатываемые жировой тканью, прежде всего адипокины, способны поддерживать хроническое воспаление, усиливая катаболические процессы в хряще, а с другой стороны, посредством синергического взаимодействия с интерлейкином 1 (ИЛ1), могут повышать синтез провоспалительных медиаторов, приводя к усилению процессов дегенерации в тканях сустава [9].

Абдоминальное ожирение является основным звеном метаболического синдрома (МС), при котором наблюдаются не только накопление висцерального жира и гиперинсулинемия, но и нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена. Вследствие этого МС характеризуется частым сочетанием центрального ожирения, гипертонической болезни (ГБ), гиперурикемии, атеросклероза, ночного апноэ и сахарного диабета (СД).

Первыми термин «метаболический синдром» предложили M. Hanefeld и W. Leonhardt в 1973 г. [10], понимая под этим сочетание центрального ожирения, дислипидопроteinемии, СД 2-го типа, ГБ, подагры, сердечно-сосудистых заболеваний, жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. Однако до сих пор не существует единого подхода к диагностике МС. В России для диагностики МС чаще всего используются критерии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [11]. Распространенность МС в популяции старше 18 лет составляет от 10 до 30% случаев, в России она варьирует от 20 до 35%. Появляются данные об увеличении более чем в 2 раза риска развития ОА у больных с МС: отношение шансов (ОШ) = 2,24; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,38–3,64 — по сравнению с лицами без МС [12].

Кроме того, МС играет значительную роль в прогрессировании ОА [13, 14], которое ассоциируется и с количеством компонентов МС у больного. В Японии [15] при наблюдении 1690 пациентов в течение 3 лет было установлено, что шанс развития ОА коленных суставов увеличивается в 2,8 раза (95% ДИ 1,05–7,54; $p=0,039$) при наличии двух компонентов МС и в 9,8 раза (95% ДИ 3,6–27,1; $p<0,001$) — трех и более компонентов. Помимо этого, была отмечена [16] обратно пропорциональная связь ширины суставной щели, особенно в медиальном отделе коленного сустава [$\beta=-0,148$; $R(2)=0,21$; $p<0,001$] и прямо пропорциональная связь остеофитов [$\beta=0,12$; $R(2)=0,11$; $p<0,001$] с числом компонентов МС. Промонстрирована ассоциация [17] увеличенного числа факторов МС с выраженностью боли в коленных суставах (ОШ=3,7; 95% ДИ 1,5–5,9; $p=0,001$).

Все компоненты МС (избыточная масса тела, гипергликемия, дислипидемия, ГБ, инсулинорезистентность и пр.) участвуют в патофизиологии ОА [18] за счет синтеза различных медиаторов воспаления (ИЛ1 β , ИЛ6, фактора некроза опухоли α — ФНО α — и др.), увеличения окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, что в конечном итоге приводит к воспалению и апоптозу хондроцитов [19].

Своевременная диагностика и коррекция отдельных компонентов МС несомненно будут влиять на течение ОА. В связи с этим наибольший интерес вызывают препараты, фармакологическое действие которых направлено не только на лечение ОА, но и на коррекцию метаболических нарушений. К таким лекарственным средствам можно отнести диацереин. Основным механизмом действия препарата обусловлен ингибированием выработки ИЛ1 и связанных с ним сигнальных путей (в первую очередь, киназ — MAPK/ERK) за счет значительного снижения как продукции ICE (ИЛ1 β -превращающий фермент/каспаза-1 — ответственна за превращение предшественника ИЛ1 β в нативную форму), так и числа рецепторов к ИЛ1 на поверхности хондроцитов и синовиоцитов [20]. В результате этого уменьшается выработка не только ИЛ1, но и многих других провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ6 и пр.), оксида азота, металлопротеиназ и т. д., что благотворно влияет как на течение ОА, так и на симптомы МС. Сейчас появляются работы, в которых исследователи показывают, что диацереин снижает экспрессию факторов роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor — PDGF), эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) и фибробластов (FGF2) [21], а также участвует в регуляции/ингибировании многих сигнальных путей [22]: PI3K-АКТ, Wnt, AMPK, FOXO, p53 и пр.

В литературе накапливается все больше информации о позитивном влиянии препарата на углеводный, липидный обмен, также имеются работы, где показан и гепатопротективный эффект [23]. В ряде исследований подтверждено, что диацереин может участвовать в регуляции деятельности щитовидной железы [24, 25]. В недавнем нашем исследовании [26], посвященном оценке эффективности и безопасности терапии препаратом диацереин (Диафлекс) у 80 пациентов с ОА коленных суставов, мы отметили, что на фоне терапии не только статистически значимо уменьшаются боль, скованность, потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), улучшаются качество жизни и функция суставов, но и снижается ИМТ. Кроме того, у 20 больных с МС в начале и в конце терапии анализ некоторых биохимических показателей липидного, углеводного и белкового обмена показал положительную динамику.

В связи с этим, учитывая механизмы действия препарата, собственные результаты и данные литературы, мы решили изучить влияние диацереина на некоторые компоненты МС у больных ОА коленных суставов в многоцентровом открытом проспективном исследовании.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 55 пациентов [90,9% женщин, средний возраст — $59,7\pm 7,3$ года, медиана длительности заболевания — 8 (5–10) лет] из четырех субъектов Российской Федерации (Москва — 30, Кемерово — 10, Хабаровск — 10, Новосибирск — 5).

Критериями включения в исследование были:

- мужчины и женщины в возрасте 40–75 лет;
- установленный диагноз ОА коленного сустава согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1986 г.;
- МС согласно рекомендациям ВНОК. Наличие у пациента абдоминального ожирения [окружность талии (ОТ) >80 см у женщин и >94 см у мужчин] и двух из следующих пяти критериев:
 - 1) артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст.);
 - 2) повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;
 - 3) снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин;
 - 4) повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) >3,0 ммоль/л;
 - 5) гипергликемия натощак (уровень сахара в крови $\geq 6,1$ ммоль/л) или нарушение толерантности к глюкозе (показатель в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$, но $\leq 11,1$ ммоль/л) [11].
- боль при ходьбе в коленном суставе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- рентгенологическая стадия II или III по Келлгрону–Лоуренсу;
- прием НПВП в стабильной дозе на протяжении не менее 30 дней за предшествующие 3 мес;
- подписанное информированное согласие.

Критериями исключения являлись: болевой синдром в коленном суставе <40 мм по ВАШ; рентгенологическое поражение коленного сустава I или IV стадии по Келлгрону–Лоуренсу; вторичный ОА коленного сустава; прием симптоматических препаратов замедленного действия и/или внутрисуставные инъекции (глюкокортикоиды, препараты гиалуроновой кислоты, PRP-терапия и пр.) за последние 3 мес до начала исследования; наличие других ревматических заболеваний; хондрокальциноз; остеонекроз головки бедренной кости и/или мыщелков бедренной/большеберцовой кости; оперативное вмешательство на анализируемом суставе; язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 6 мес, а также другие тяжелые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на результаты работы; беременность и период лактации; одновременное участие в клиническом испытании других лекарственных средств; отсутствие письменного согласия. Пациенты могли во время исследования принимать НПВП, которые получали на момент включения. Не допускалось локальное введение глюкокортикоидов и препаратов гиалуроновой кислоты, проведение физиотерапевтических процедур.

Длительность исследования составила 9 мес (6 мес терапии и 3 мес наблюдения – для оценки последствия препарата), число визитов – 6 (визит 0 – скрининг, визит 1 – начало терапии, визит 2 – через 1 мес от начала терапии, визит 3 – через 3 мес от начала терапии, визит 4 – через 6 мес от начала терапии, визит 5 – заключительный, через 9 мес от начала терапии). Всем больным назначался диациerein (препарат Диафлекс): первый месяц по 1 капсуле (50 мг) в день, затем по 2 капсулы (100 мг) – 5 мес.

В исследование вошли пациенты в возрасте от 45 до 74 лет, преимущественно с ожирением (у 36,3% – ожирение 1-й степени, у 20% – 2-й степени, у 11% – 3-й степени,

и у 32,7% выявлялась избыточная масса тела); средний ИМТ составил $33 \pm 5,49$ кг/м². У большинства (87,3%) исследуемых определялась II рентгенологическая стадия ОА коленных суставов по Келлгрону–Лоуренсу и только у 12,7% – III стадия. Кроме МС, регистрировалось еще от одного до пяти коморбидных состояний, чаще всего ГБ (85,5%), СД 2-го типа (16,4%), патология желудочно-кишечного тракта (14,5%), ишемическая болезнь сердца (10,9%), остеопороз (10,9%) и заболевания щитовидной железы (3,6%).

Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли в коленном суставе при ходьбе по ВАШ, индекса WOMAC в целом, а также отдельных параметров: значения уровня боли, скованности и функциональной недостаточности (ФН); потребности в НПВП на протяжении всего периода наблюдения. Все пациенты до включения в исследование принимали различные НПВП от 1 до 3 мес, преимущественно из групп мелоксикама (38,2%) и нимесулида (27,3%). Дополнительно учитывались время наступления эффекта, динамика индекса EQ-5D и оценка состояния здоровья по ВАШ, общая оценка эффективности лечения врачом и пациентом («значительное улучшение», «улучшение», «отсутствие эффекта» и «ухудшение»), ответ на терапию по критериям OMERACT-OARSI. У всех больных во время 1-го и 5-го визитов оценивались следующие лабораторные показатели: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза, глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин (HbA1c), холестерин, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, креатинин, мочевая кислота, а также фибриноген, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ). В качестве показателей безопасности определяли частоту и характер неблагоприятных реакций (НР), в том числе клинически значимые отклонения лабораторных параметров, развившиеся за период наблюдения, их связь с исследуемым препаратом.

Для проведения статистической обработки было использовано специализированное программное обеспечение – Statistica 7.0 (StatSoft, США). Проведены анализ нормальности распределения переменных с помощью теста Колмогорова–Смирнова, частотный анализ. Использованы методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы, интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили], параметрические (t-теста Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск (ОР) и 95% ДИ. Для сравнения показателя в динамике использован непараметрический дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat – ИТТ-популяция), и в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol – РР-популяция).

Результаты

В ИТТ-популяцию вошло 55 пациентов, в РР – 52 (выбыло три пациента: два – из-за учащения частоты стула и один – в результате низкой эффективности терапии). Результаты для ИТТ- и РР-популяций статистически значимо не различались, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа ИТТ-популяции.

Уже через 4 нед от начала приема диациреина отмечено статистически значимое снижение (на 20,9%) выражен-

Таблица 1 Оценка эффективности лечения пациентов с ОА коленных суставов и МС

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Интенсивность боли в суставах, мм*, Ме [25-й; 75-й перцентили]	56 [50; 65]	50 [41; 60]*	40 [31; 50]*	40 [21; 50]*	40 [30; 45]*
Боль по WOMAC, мм, М±δ	245±79,8	210±77,3*	166,8±75,6*	149±79*	149,6±73,3*
Скованность по WOMAC, мм, М±δ	99,4±39,8	84,2±35,5*	71,4±36,3*	64,2±33,4*	63,4±35,7*
ФН по WOMAC, мм, М±δ	819,1±306,8	695±272,9*	559,6±272,9*	513,8±291,2*	529,2±290,6*
Суммарный индекс WOMAC, мм, М±δ	1170±420,2	990,1±374,8**	801,1±378,3**	726,7±392,9**	742,1±387,7**
EQ-5D, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,52 [0,52; 0,59]	0,52 [0,52; 0,62]**	0,59 [0,52; 0,66]**	0,59 [0,52; 0,69]**	0,62 [0,52; 0,71]**

Примечание. М – среднее значение, δ – стандартное отклонение. * – p<0,0001 между всеми визитами; ** – p<0,005 между визитом 1 и всеми остальными визитами.

ности боли в коленных суставах, через 3 мес – на 32,3% и в конце терапии – на 39,1% по сравнению с исходным уровнем (табл. 1). При отмене препарата (период наблюдения составил 3 мес) болевой синдром не нарастал, что свидетельствует о хорошем эффекте последствия. Аналогичная закономерность отмечалась при оценке индекса WOMAC (боль по WOMAC в среднем снизилась: на 13,2% – во время визита 2; 30,3% – визита 3; 37,6% – визита 4 и 38,2% – визита 5; скованность по WOMAC: 13,2; 26,7; 33,5 и 35,8% соответственно; ФН по WOMAC: 12,7; 29,1; 35,1 и 33,3% соответственно, и суммарный индекс WOMAC: 13,7; 29,5; 35,8 и 34,7% соответственно).

Динамика боли и индекса WOMAC (всех его составляющих и суммарного значения) была статистически значима во время всех визитов. На протяжении всего периода

наблюдения также отмечено достоверное улучшение качества жизни по EQ-5D (см. табл. 1).

Успешное применение диацереина подтверждается также улучшением общей оценки состояния здоровья (по ВАШ): так, в начале исследования медиана составляла 50 [40; 55] мм, в конце – 60 [50; 70] мм (p<0,0001).

Чрезвычайно интересными оказались данные об анальгетическом действии препарата. В начале исследования для купирования боли различные НПВП постоянно или по потребности принимали 90,9% пациентов, через 6 мес – 36%. При отмене диацереина доля больных, нуждающихся в НПВП, практически не изменилась (38,5%), что еще раз подтверждает хороший эффект последствия препарата (рис. 1). Подавляющее большинство пациентов (66,7%) уже в течение первого месяца терапии отметили улучшение клинической картины, причем самый быстрый эффект от лечения зафиксирован через 7 дней. Уменьшение боли ко второму месяцу лечения регистрировалось у 7 (13%), через 2 мес и более – у 8 (14,8%), и только у 3 (5,5%) лиц не наблюдалось улучшения от проводимой терапии.

Оценка эффективности лечения врачом и пациентом показала сходные результаты. Так, «значительное улучшение» и «улучшение» через 1 мес терапии отметили 36 (65,4%) больных, через 3 мес – 43 (79,6%), к концу терапии – 49 (92,5%), после периода наблюдения – 47 (90,4%) пациентов. Отсутствие эффекта и ухудшение состояния отмечены в небольшом проценте случаев (рис. 2).

С представленными данными согласовывался анализ по критерию OMERACT-OARSI; так, 92,5% (49 из 53) пациентов во время 4-го визита и 92,2% (47 из 51) – во время 5-го визита были классифицированы как ответившие на терапию.

Таким образом, в 9-месячном многоцентровом исследовании было продемонстрировано, что диацереин позитивно влияет на все клинические проявления ОА: быстро и эффективно уменьшает болевой синдром, скованность, улучшает функциональное состояние суставов и качество жизни. Кроме того, на фоне 6-месячной терапии более чем в 2,5 раза снизилась потребность в НПВП (ОР=2,54; 95% ДИ 1,75–3,67; p<0,0001).

Отмечена хорошая безопасность терапии: в частности, важным фактом можно считать то, что ни у одного пациента клинически значимо не повысился ни один из анализируемых биохимических параметров. НР зарегистрированы в небольшом числе случаев (у трех пациентов – 5,5%) и были связаны с учащением актов дефекации, которые явились причиной выбывания из исследования двух больных. Одна пациентка (1,8%) отказалась от дальнейшего участия во время 4-го визита в связи с низкой эффективностью терапии.

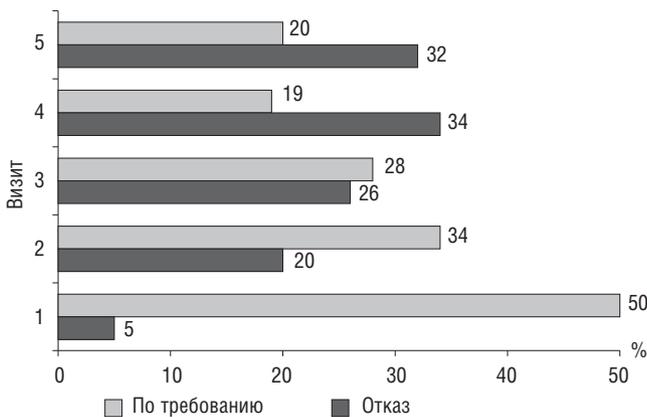


Рис. 1. Потребность в НПВП

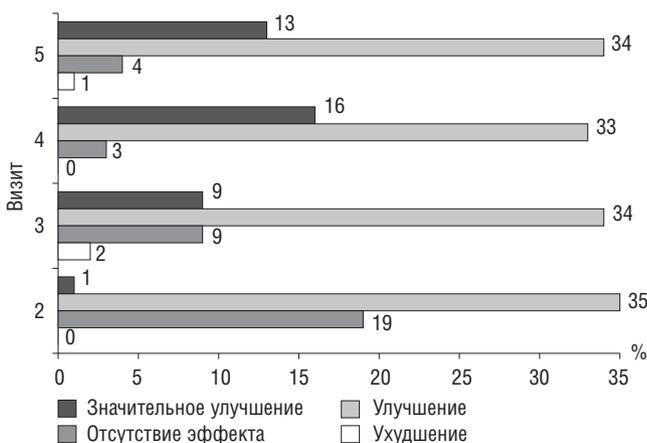


Рис. 2. Оценка эффекта терапии врачом и пациентом

Однако особый интерес представляла оценка действия препарата на некоторые компоненты метаболического синдрома: на углеводный (оценивались глюкоза, инсулин, HbA1c), липидный (холестерин, ТГ, ЛПВП, ЛПНП) и белковый (мочевая кислота) обмен, а также на антропометрические показатели. Так, через 6 мес терапии достигнуто значимое снижение массы тела, уровней глюкозы, мочевой кислоты, ЛПНП и ТГ по сравнению с исходными значениями. Также отмечалась положительная динамика при анализе печеночных ферментов – АСТ и АЛТ (табл. 2).

Таким образом, мы показали, что препарат обладает не только хорошим профилем безопасности, быстрым развитием симптоматического эффекта и его стойким последствием, но и на фоне 6-месячной терапии достоверно уменьшается ИМТ, улучшаются показатели липидограммы, углеводного и белкового обмена. Учитывая эти данные, диацереин может быть рекомендован в качестве базисной терапии при сочетании ОА коленного сустава и МС.

Обсуждение

Наличие МС ухудшает течение и прогноз ОА, что, в свою очередь, требует серьезного подхода к выбору терапии. В связи с этим лечебные интервенции должны быть направлены не только на основное заболевание (ОА), но и на снижение массы тела, коррекцию инсулинорезистентности, дислипидемии, гипергликемии, гиперурикемии и артериальной гипертензии.

Однако назначение лекарственной терапии при «метаболическом» фенотипе ОА вызывает определенные трудности. Например, большинству больных не рекомендовано назначение НПВП при некомпенсированной ГБ или стеатогепатите, внутрисуставные введения глюкокортикоидов из-за гипергликемии, ГБ и т. д. В этом плане наиболее выигрышно выглядят симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA), среди которых наиболее изученным фармакологическим средством для лечения ОА коленных суставов при сочетании с МС является диацереин. На сегодняшний день имеется достаточно работ, подтверждающих не только высокую эффективность и достаточную безопасность препарата [26–29], но и благоприятное его влияние на патологические состояния, ассоциированные с МС.

Результаты нашего многоцентрового исследования еще раз подтвердили, что на фоне 6-месячного приема диацереина статистически значимо снижаются боль, скованность, улучшаются функция суставов и качество жизни, а также уменьшается потребность в НПВП. Почти 55% больных прекратили прием НПВП, что следует рассматривать как дополнительный позитивный момент, который может привести к снижению риска развития патологии со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Также мы отметили стойкий и продолжительный эффект препарата в течение еще как минимум 3 мес после завершения терапии (сохранение положительной динамики состояния пациентов – стабилизация значений боли, индекса WOMAC, качества жизни и потребности в НПВП).

Существенным итогом исследования явилось достоверное снижение ИМТ у больных: в начале терапии – $35,2 \pm 5,3$ кг/м², в конце – $34,9 \pm 5,2$ кг/м² ($p=0,005$). Похудание сопровождалось улучшением и метаболических параметров, включая показатели углеводного, белкового и липидного обмена (глюкоза, мочевая кислота, ЛПНП, ТГ и т. д.).

Отмечалось достоверное уменьшение концентраций ЛПНП (к концу терапии на 12,1%) и ТГ (на 10,9%), что, возможно, приведет как к снижению сердечно-сосудистых рисков, так и к замедлению прогрессирования ОА. В литературе появляется все больше работ, подтверждающих, что повышение общего холестерина, ЛПНП и ТГ в сыворотке крови ассоциировано с развитием и прогрессированием ОА коленных суставов [30–32]. Метаанализ, опубликованный в 2017 г., показал, что у пациентов с ОА коленных суставов почти в 2,3 раза увеличивается шанс выявления дислипидемии (ОШ=2,27; 95% ДИ 1,33–3,89; $p=0,003$) [33].

Еще одним принципиальным моментом нашей работы представляется позитивное влияние диацереина на показатели углеводного обмена, в частности снижение глюкозы в сыворотке крови на 5,3% за 6 мес лечения ($p<0,04$). Исследования на животных показали, что диацереин способствует увеличению количества и выживаемости β -клеток поджелудочной железы, а также нормализации секреции инсулина [34, 35]. Кроме того, он повышает чувствительность периферических тканей к инсулину (особенно в печени и жировой ткани) [36], улучшает толерантность к глюкозе и снижает уровень гликемии натощак [34–37].

Точные механизмы влияния препарата на углеводный и липидный обмен до сих пор не установлены. Предполагается, что они связаны с уменьшением фосфорилирования JNK (с-Jun N-концевые киназы) и подавлением активации/экспрессии ИКК- β /NF- κ B, что приводит к снижению синтеза провоспалительных медиаторов (ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6 и пр.) и стресса эндоплазматического ретикулума (ЭР) [36]. Так, стресс в ЭР в β -клетках приводит к глюкозо- и липотоксичности и способен индуцировать развитие резистентности к инсулину [38], а многие провоспалительные цитокины, в том числе адипокины, вовлечены в патогенез СД 2-го типа.

Наши данные о влиянии препарата на липидный и углеводный обмен сопоставимы с результатами, полученными А.В. Наумовым и Н.О. Ховасовой [24]. Так, исследователи в течение 3 мес оценивали эффективность, безопасность и дополнительные преимущества диацереина у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью при наличии абсолютных противопоказаний к назначению НПВП (прием оральных антикоагулянтов, двойной антиагрегантной терапии, перенесенное аортокоронарное шунтирование). В исследование было включено 60 пациентов с сочетанием ОА и различных форм ишемической болезни сердца, которые были рандомизированы на две сопоставимые группы:

Таблица 2 Динамика антропометрических и лабораторных показателей на фоне терапии диацереином

Показатель	Визит 1	Визит 4	p
ИМТ, М \pm д, кг/м ²	35,2 \pm 5,3	34,9 \pm 5,2	0,005
Глюкоза, ммоль/л [†]	5,3 [5,0; 6,1]	5,3 [4,7; 6,0]	0,04
Мочевая кислота, мкмоль/л [†]	346 [286; 390]	312 [280; 350]	0,02
ЛПНП, ммоль/л [†]	3,3 [3,0; 3,9]	3,04 [2,6; 3,4]	0,001
ТГ, ммоль/л [†]	1,9 [1,3; 2,2]	1,8 [1,1; 2,0]	0,01
АСТ, Ед/л [†]	28 [19; 32,5]	23,9 [20; 30]	0,049
АЛТ, Ед/л [†]	26 [20,7; 35]	23,9 [18; 33]	0,07

Примечание. М – среднее значение, д – стандартное отклонение. [†] – значения представлены в виде Ме [25-й; 75-й перцентили].

1-я группа (n=30) принимала диацереин в дозе 100 мг/сут и при необходимости парацетамол 1–4 г/сут, 2-я группа (n=30) – парацетамол в той же дозировке. Авторы выявили не только значимое снижение болевого синдрома у больных 1-й группы (на 80%), но и отметили у них достоверное уменьшение и достижение целевых значений уровня глюкозы и ЛПНП (глюкоза в начале исследования – 6,9 ммоль/л и в конце терапии – 5,7 ммоль/л, $p < 0,05$; в контрольной – соответственно 6,7 и 6,3 ммоль/л, $p > 0,05$; ЛПНП – изначально 3,4 и на 90-й день 2,7 ммоль/л, $p < 0,05$; контрольная – соответственно 3,5 и 3,2 ммоль/л, $p > 0,05$). Кроме того, у больных, принимавших препарат, снизились уровень СРБ на 76,7% ($p = 0,04$) и ИЛ1 β на 30% ($p = 0,04$). Полученные результаты не противоречат данным литературы и связаны с плейотропными эффектами препарата [25].

Существует ряд двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, показавших возможность применения диацереина у больных с СД 2-го типа [39–41]. Так, M.G. Ramos-Zavala и соавт. [39] в 2011 г. при участии 40 пациентов с СД 2-го типа, не получавших гипогликемические препараты, выявили статистически значимое снижение значений глюкозы натощак ($7,9 \pm 1,4$ и $6,8 \pm 1,0$ ммоль/л; $p < 0,01$), HbA1c ($8,3 \pm 1,0$ и $7,0 \pm 0,8\%$; $p < 0,001$) и повышение секреции инсулина ($p < 0,01$) через 2 мес терапии. Авторы также отметили уменьшение концентраций ИЛ1 β и ФНО α ($p = 0,005$). Схожие данные были продемонстрированы С.R.L. Cardoso и соавт. [41]: через 6 мес наблюдения достоверно снизился уровень HbA1c только в группе больных, принимавших диацереин в дозе 100 мг/сут [в ИТТ-популяции – максимум на $-0,61\%$ ($p = 0,014$) и в РР-популяции на $-0,78\%$ ($p = 0,005$)]. Мексиканские ученые отметили, что комбинация метформина и диацереина более эффективно снижает концентрации глюкозы натощак, постпрандиальной глюкозы и HbA1c по сравнению с монотерапией метформином ($p < 0,05$) [40].

Интересным результатом нашего исследования являлась положительная динамика уровней печеночных трансаминаз – уменьшение их медиан. При этом отмечено, что у пациентов, у которых в начале исследования уровни АЛТ/АСТ выходили за пределы нормы, к концу терапии они

достигли целевых значений. Вопрос о механизмах реализации положительных эффектов диацереина в отношении печеночных ферментов остается открытым; по-видимому, существенная роль принадлежит подавлению секреции провоспалительных цитокинов. В экспериментальных исследованиях на животных было продемонстрировано влияние реина на подавление экспрессии SREBP-1c (sterol regulatory element-binding proteins-1c – белок, осуществляющий регуляцию генов, связанных с синтезом жирных кислот) под действием LXR (liver X receptors – рецепторы печени X), что приводит к уменьшению липо- и фиброгенеза *de novo* в печени [42, 43]. В работе M.Z. Guo и соавт. [44] реин также снижал экспрессию трансформирующего ростового фактора β , гладкомышечного α -актина, вследствие чего уменьшалась выраженность фиброзных изменений печени.

Заключение

Таким образом, в многоцентровом российском исследовании подтверждено благоприятное взаимоотношение пользы и риска от применения препарата для лечения симптоматического ОА коленных суставов у пациентов с МС. Диацереин способствует не только эффективному снижению массы тела, но и, возможно, улучшению течения состояний, ассоциированных с МС, за счет наблюдаемой коррекции метаболических нарушений. Продолжительный эффект последствия (как минимум в течение 3 мес) позволяет рекомендовать курсовое лечение препаратом, что является экономически выгодным для больных.

Прозрачность исследования

Исследование было выполнено при спонсорской поддержке Rompharm Company. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Allen KD, Choong PF, Davis AM, et al. OA: Models for appropriate care across the disease continuum. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Jun;30(3):503–35. doi: 10.1016/j.berh.2016.09.003
- World Health Organization: Obesity and overweight. Fact Sheet No.311. accessed on November 20, 2012. 2013. Mar. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- World Health Organization. Obesity: Preventing And Managing The Global Epidemic. Geneva: WHO; 1997.
- Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jan;18(1):24–33. doi: 10.1016/j.joca.2009.08.010
- Fu Y, Griffin TM. Obesity, osteoarthritis and aging: The biomechanical links. *Mechanobiology of obesity and related diseases*. Springer International Publishing; 2015. P. 181–201.
- Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Смирнов АВ. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). *Фарматека*. 2017;7(340):40–5 [Kashevarova NG, Alekseeva LI, Taskina EA, Smirnov AV. The leading factors in the progression of osteoarthritis of knee joints. The effect of symptomatic delayed-action drugs on the course of the disease (a 5-year prospective study). *Farmateka*. 2017;7(340):40–5 (In Russ.)].
- Jiang L, Tian W, Wang Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012 May;79(3):291–7. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015
- Wang Y, Simpson JA, Wluka AE, et al. Relationship between body adiposity measures and risk of primary knee and hip replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R31. doi: 10.1186/ar2636
- McNulty AL, Miller MR, O'Connor SK, Guilak F. The effects of adipokines on cartilage and meniscus catabolism. *Connect Tissue Res*. 2011;52(6):523–33. doi: 10.3109/03008207.2011.597902
- Hanefeld M, Schaper F, Ceriello A. Geschichte Und Definition(En) Des Metabolischen Syndroms. *Internist*. 2007;48:117–25. doi: 10.1007/s00108-006-1786-5
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. В кн.: Сборник национальных клинических рекомендаций. Москва: Силицея-Полиграф; 2009. С. 106–43 [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. In: *Sbornik natsional'nykh klinicheskikh rekomendatsii* [Collection of National Clinical Recommendations]. Moscow: Silitsiya-Poligraf; 2009. P. 106–43 (In Russ.)].

12. Wang H, Cheng Y, Shao D, et al. Metabolic syndrome increases the risk for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:7242478. doi: 10.1155/2016/7242478
13. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: Results of a national survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep;99(9):3177-83. doi: 10.1210/jc.2014-1043
14. Velasquez MT, Katz JD. Osteoarthritis: Another component of metabolic syndrome? *Metab Syndr Relat Disord.* 2010 Aug;8(4):295-305. doi: 10.1089/met.2009.0110
15. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: A 3-year follow-up of the road study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012 Nov;20 (11):1217-26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006
16. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: The road study. *J Rheumatol.* 2011;38(5):921-30. doi: 10.3899/Jrheum.100569
17. Abourazzak F, Talbi S, Lazrak F, et al. Does metabolic syndrome or its individual components affect pain and function in knee osteoarthritis women? *Curr Rheumatol Rev.* 2015 May 21. doi: 10.2174/15733971116666150522093337
18. Chadha R. Revealed aspect of metabolic osteoarthritis. *J Orthop.* 2016 Jul 9;13(4):347-51. doi: 10.1016/j.jor.2016.06.029. eCollection 2016 Dec.
19. Farnaghi S, Crawford R, Xiao Y, Prasad I. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease. *Int J Rheum Dis.* 2017 Feb;20(2):131-40. doi: 10.1111/1756-185X.13061
20. Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010 Apr;2(2):95-104. doi: 10.1177/1759720X09359104
21. Steinecker-Frohnwieser B, Kaltenecker H, Weigl L, et al. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes. *Biochem Biophys Res.* 2017 Jul 1;11:154-60. doi: 10.1016/j.bbrep.2017.06.006
22. Sun H, Luo G, Chen D, Xiang Z. A comprehensive and system review for the pharmacological mechanism of action of rhein, an active anthraquinone ingredient. *Front Pharmacol.* 2016 Aug 17;7:247. doi: 10.3389/fphar.2016.00247. eCollection 2016.
23. Zhou YX, Xia W, Yue W, et al. Rhein: A review of pharmacological activities. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:578107. doi: 10.1155/2015/578107
24. Наумов АВ, Ховасова НО. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач. Русский медицинский журнал. 2016;24(3):197-202 [Naumov AV, Khovasova NO. Recommended osteoarthritis therapy: new solutions to old problems. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2016;24(3):197-202 (In Russ.)].
25. Jatwa R, Kar A. Anti-inflammatory and anti-peroxidative roles of diacerein are possibly mediated through an alteration in thyroid functions in animal model of inflammation. *Fundament Clin Pharmacol.* 2009;23(4):465-71. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00685.x
26. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Таскина ЕА и др. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2017;11(3):50-7 [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. Efficacy and safety of diacerein in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(3):50-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-50-57
27. Шарাপова ЕП, Кашеварова НГ, Зайцева ЕМ и др. Оценка эффективности и безопасности диацереина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов. Медицинский совет. 2017;(1s):84-9 [Sharapova EP, Kashevarova NG, Zaitseva EM, et al. Evaluation of the efficacy and safety of diacerein in patients with osteoarthritis of the hip joints. *Meditsinskii Sovet.* 2017;(1s):84-9 (In Russ.)].
28. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Цурган АВ, Гонтаренко НВ. Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии скелетно-мышечной боли с использованием Диацереина (по данным исследования РОКАДА – ретроспективная оценка клинических аспектов применения диафлекса при остеоартрозе). Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016;(2):26-32 [Karateev AE, Alekseeva LI, Tsurgan AV, Gontarenko NV. Evaluation of the efficacy and safety of complex therapy of musculoskeletal pain with the use of Diacerein (according to the ROCADA study – a retrospective evaluation of the clinical aspects of the use of diaphlexa in osteoarthritis). *Nevrologiya i Revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum.* 2016;(2):26-32 (In Russ.)].
29. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging.* 2016;33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4
30. Li H, George DM, Jaarsma RL, Mao X. Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function. *Ann Transl Med.* 2016 Apr;4(7):133. doi: 10.21037/atm.2016.03.48
31. Tootsi K, Martson A, Kals J, et al. Metabolic factors and oxidative stress in osteoarthritis: a case-control study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2017 Jul 24:1-7. doi: 10.1080/00365513.2017.1354255
32. Yasuda E, Nakamura R, Matsugi R, et al. Association between the severity of symptomatic knee osteoarthritis and cumulative metabolic factors. *Aging Clin Exp Res.* 2017 Jul 31. doi: 10.1007/s40520-017-0808-6
33. Baudart P, Louati K, Marcelli C, et al. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* 2017;3:e000442. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000442
34. Du H, Shao J, Gu P, et al. Improvement of glucose tolerance by rhein with restored early-phase insulin secretion in db/db mice. *J Endocrinol Invest.* 2012;35:607-12. doi: 10.1007/BF03345796
35. Liu J, Chen Z, Zhang Y, et al. Rhein protects pancreatic B-cells from dynamin-related protein-1-mediated mitochondrial fission and cell apoptosis under hyperglycemia. *Diabetes.* 2013;62:3927-393. doi: 10.2337/db13-0251
36. Tobar N, Oliveira AG, Guadagnini D, et al. Diacerein improves glucose tolerance and insulin sensitivity in mice on a high-fat diet. *Endocrinology.* 2011;152:4080-93. doi: 10.1210/en.2011-0249
37. Malaguti C, Vilella CA, Vieira KP, et al. Diacerein downregulate proinflammatory cytokines expression and decrease the autoimmune diabetes frequency in nonobese diabetic (NOD) mice. *Int Immunopharmacol.* 2008;8:782-91. doi: 10.1016/j.intimp.2008.01.020
38. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444:860-7. doi: 10.1038/nature05485
39. Ramos-Zavala MG, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2011 Jul;34(7):1591-4. doi: 10.2337/dc11-0357
40. Villar MM, Martinez-Abundis E, Preciado-Marquez RO, Gonzalez-Ortiz M. Effect of diacerein as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Arch Endocrinol Metab.* 2017 Mar-Apr;61(2):188-92. doi: 10.1590/2359-3997000000242
41. Cardoso CRL, Leite NC, Carlos FO, et al. Efficacy and safety of diacerein in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2017 Aug;dc170374. doi: 10.2337/dc17-0374
42. Sheng X, Wang M, Lu M, et al. Rhein ameliorates fatty liver disease through negative energy balance, hepatic lipogenic regulation, and immunomodulation in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;300:886-93. doi: 10.1152/ajpendo.00332.2010
43. Lin YJ, Hu G, Li KJ, et al. The protection of rhein lysinate to liver in diabetic mice induced by high-fat diet and streptozotocin. *Arch Pharm Res.* 2015;38:885-92. doi: 10.1007/s12272-014-0423-4
44. Guo MZ, Li XS, Xu HR, et al. Rhein inhibits liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *Acta Pharmacol Sinica.* 2002;23(8):739-44.