

Международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование (DISSCO): влияние диацереина по сравнению с целекоксибом на симптомы остеоартрита коленного сустава

Реферативный перевод

Источник: Rheumatology 2020;59:3858–3868. doi:10.1093/rheumatology/keaa072

Jean-Pierre Pelletier¹, Jean-Pierre Raynauld², Marc Dorais³, Louis Bessette⁴, Eva Dokoupilova⁵, Frederic Morin⁶, Karel Pavelka⁷, Patrice Paiement⁸ и Johanne Martel-Pelletier¹; для научной группы исследования DISSCO

¹ Osteoarthritis Research Unit, University of Montreal Hospital Research Centre (CRCHUM),

² Institut de Rhumatologie de Montreal, Монреаль, Квебек,

³ StatSciences Inc., Notre-Dame-de-l'Île-Perrot,

⁴ Groupe de Recherche en Rhumatologie et Maladies Osseuses, Sainte-Foy, Квебек, Канада,

⁵ MEDICAL PLUS s. r. o., Uherske Hradiste, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutics, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Брно, Чехия,

⁶ Centre de Recherche Musculosquelettique, Trois-Rivieres, Квебек, Канада,

⁷ Institute of Rheumatology and Clinic of Rheumatology, Прага, Чехия,

⁸ Imaging Research & Development, ArthroLab Inc, Монреаль, Квебек, Канада

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДЛЯ РЕВМАТОЛОГИИ

По эффективности снижения интенсивности боли при остеоартрите коленного сустава диацереин сравним с целекоксибом после 6-месячного курса лечения.

Новых проблем безопасности не выявлено; DISSCO подтверждает положительное соотношение пользы и риска терапии диацереином при лечении остеоартрита коленного сустава.

Диацереин является альтернативой ингибиторам ЦОГ-2 при лечении остеоартрита коленного сустава.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — одно из наиболее распространенных инвалидизирующих хронических заболеваний, особенно среди пожилого населения [1, 2], способствующее заметному снижению качества жизни и постепенной потере функции [3, 4]. Оно также связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти [5, 6].

На сегодня лечение ОА остается, главным образом, симптоматическим. Из фармакологических средств часто применяются и рекомендуются НПВП, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и обезболивающие препараты, такие как парацетамол (ацетаминофен), действие которых наступает довольно быстро [7–11]. Хотя эти препараты часто применяются при обострениях заболевания, их длительное применение может привести к значительным нежелательным явлениям (НЯ), таким как ССЗ, токсическое действие на почки и печень [12–15].

Симптоматические препараты медленного действия для лечения ОА (СПМДОА) — группа препаратов, включающих диацереин, глюкозамин и хондроитина сульфат (ХС), которые уже много лет применяются для лечения неострых симптомов ОА. СПМДОА рекомендуются отдельно и в сочетании с обезболивающими препаратами / НПВП для длительного лечения ОА [16–18]. Кроме того, рекомендации Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и костно-мышечных заболеваний (ESCEO) предлагают применять их длительно в качестве терапии первой линии (базисной) [16, 18, 19].

Диацереин представляет собой производное антрахинона, успешно применяющееся для лечения симптомов ОА и обладающее положительным соотношением пользы и риска [17, 20–23].

Исследования ясно установили эффективность диацереина в сравнении с плацебо при ОА коленного и тазобедренного сустава [17, 20–23], а также степень эффективности облегчения симптомов ОА и улучшения функции, сходную с наблюдаемой при применении традиционных неселективных НПВП [17, 23]. Важно отметить, что диацереин показал выраженный эффект «последствия», его эффективность сохранялась несколько недель или месяцев после прекращения лечения [17, 20–23]. В отличие от НПВП, диацереин не влияет на синтез простагландинов [24]. Кроме того, основным механизмом действия диацереина является ингибирование IL-1 β и его сигнального пути, также показано его антикатаболическое действие в тканях, пораженных ОА [25]. Этот альтернативный механизм действия, вероятно, объясняет отсутствие токсичности в верх-

них отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [26] и сердечно-сосудистой токсичности [27], по сравнению с НПВП.

В связи с лучшими показателями безопасности для ЖКТ, селективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как целекоксиб, стали одними из самых распространенных и рекомендуемых НПВП для симптоматического лечения ОА [7–11, 13, 18, 19]. Однако исследований по сравнению эффективности и безопасности диацереина и целекоксиба пока не проводилось.

ЦЕЛЬ

Таким образом, основной целью исследования DISSCO (a multicentre study on the effect of Diacerein on Structure and Symptoms vs Celecoxib in Osteoarthritis — многоцентровое исследование влияния диацереина в сравнении с целекоксибом на структурные изменения и симптомы остеоартрита) была сравнительная оценка эффективности диацереина и целекоксиба после 6-месячного курса лечения симптоматического ОА коленного сустава от умеренной до тяжелой степени. Это исследование проводилось для подтверждения не меньшей эффективности: в этом случае, стандартное лечение должно быть утвержденным или широко применяющимся, этому требованию соответствует целекоксиб, который также доказал свое превосходство над плацебо [28–30]; следовательно, группа плацебо или контрольная группа без лечения была бы неприемлемой с методологической точки зрения [31].

МЕТОДЫ

План исследования

DISSCO — исследование, зарегистрированное Национальными институтами здравоохранения (NIH; NCT02688400) и Европейской базой данных клинических исследований (EudraCT 2015-002933-23) как исследование фазы III (Канада) или IV (Европа); это международное, многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование в параллельных группах, проводимое для подтверждения не меньшей эффективности диацереина (50 мг дважды в сутки) по сравнению с целекоксибом (200 мг раз в сутки) для облегчения симптомов ОА. Для участия в исследовании привлекали пациентов общественных больниц или клиник в Канаде и Европе (Испания, Австрия, Бельгия и Чехия). Исследование проводилось с 12 мая 2016 г. по 26 июня 2018 г. в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и Надлежащей клинической практикой. Для всех участвующих центров было получено одобрение этического совета организации или центрального этического совета, и все пациенты дали письменное информированное согласие на участие.

Выбор пациентов

Для участия в исследовании выбирали мужчин и женщин > 50 лет с первичным и симптоматическим ОА коленного сустава, соответствующих критериям классификации ОА коленного сустава Американской коллегии ревматологов [32], со степенью ОА 2 или 3 по Келлгрэну-Лоуренсу [33] и болью от умеренной до сильной [оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (0–10 см) при ходьбе по ровной поверхности > 4 см] при включении. В случае ОА двух коленных суставов для оценки выбирали сустав с наиболее выраженными симптомами (оценка по ВАШ > 4 см) на момент отбора, если он соответствовал критериям включения. Исключали пациентов с сопутствующими заболеваниями или патологией суставов, способной помешать оценке исследуемого сустава, или сопутствующими заболеваниями, которые могут помешать успешному завершению исследования, например ССЗ или желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе.

Схемы лечения и рандомизация

Включённых в исследование пациентов с помощью компьютерной программы рандомизировали

в соотношении 1:1 на 2 группы: терапии диацереином в дозе 50 мг раз в сутки в течение 1 месяца и 50 мг дважды в сутки в последующем или целекоксибом в дозе 200 мг раз в сутки. Пациенты в обеих группах принимали одинаковое количество капсул в день. Пациенты в группе диацереина принимали по одной капсуле диацереина и одной капсуле соответствующего плацебо в течение 1 месяца, а затем две капсулы диацереина, а пациенты в группе целекоксиба принимали одну капсулу целекоксиба и одну капсулу соответствующего плацебо. Капсулы целекоксиба, доступные на рынке, заключали в дополнительные капсулы, чтобы сделать их визуально и физически неотличимыми от капсул диацереина с целью соблюдения двойного слепого плана исследования. Пациентам разрешалось принимать таблетки ацетаминофена в дозе до 2 г/день (500 мг четыре раза в день) в качестве экстренной помощи, за исключением 48 часов до визита (клинической оценки).

Исследовательские центры оценивали соблюдение пациентом режима приема исследуемого препарата при каждом визите в рамках исследования (путем опроса пациентов и учета выданных / возвращённых препаратов) и фиксировалось

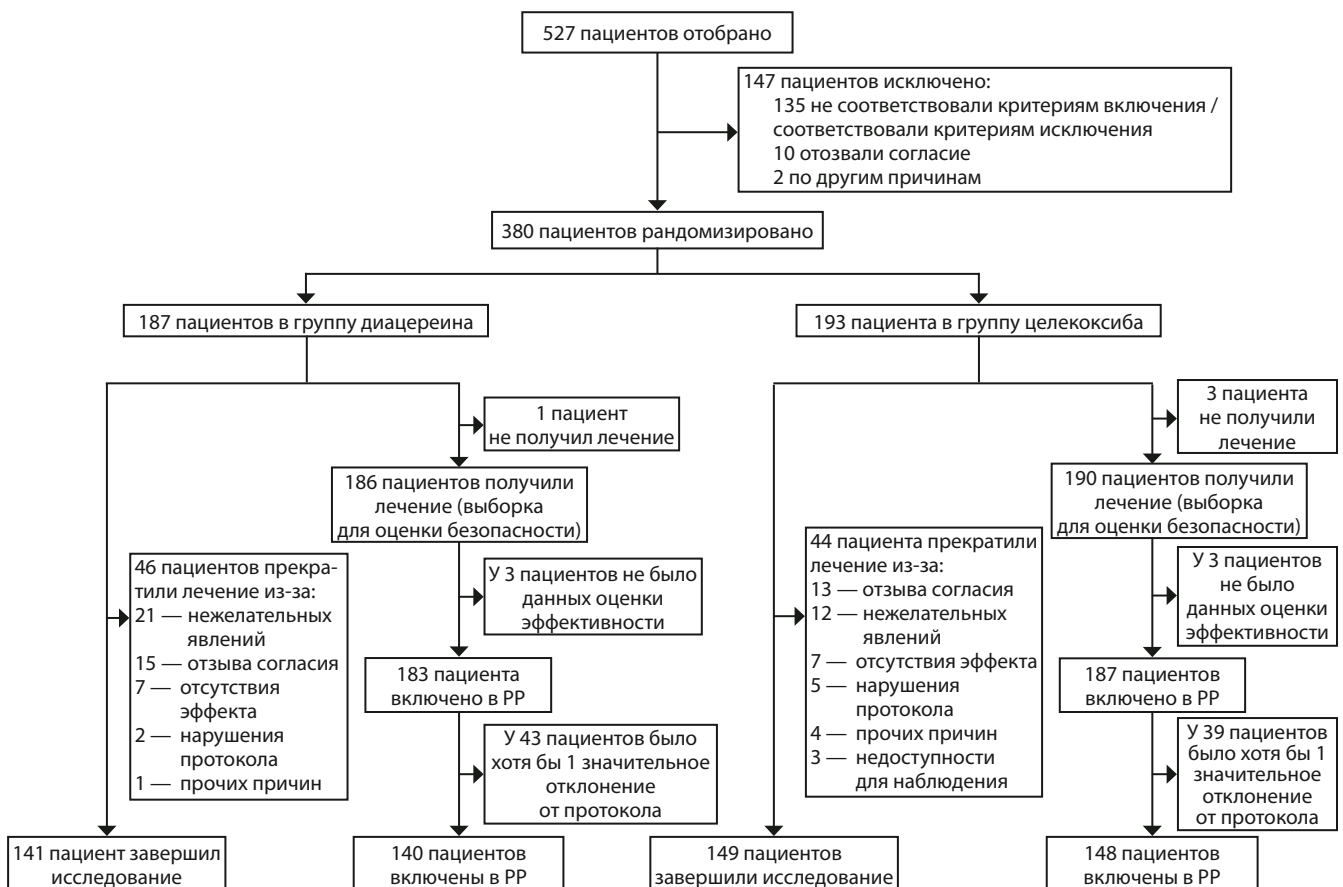


Рис. 1. Схема участия пациентов

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики выборки PP

	Диацереин (n = 140)	Целекоксиб (n = 148)
Возраст, лет	63,7 (6,1) ^a	64,1 (6,5)
Женщины, n (%)	102 (72,9)	111 (75,0)
Индекс массы тела, кг/м ²	31,5 (5,8)	30,1 (5,1)
Идентификация исследуемого коленного сустава (правый), n (%)	62 (44,3)	74 (50,0)
Наиболее распространенные обезболивающие средства перед включением в исследование, n (%)		
Парацетамол	28 (20,0)	36 (24,3)
Ибупрофен	11 (7,9)	6 (4,1)
Целекоксиб	9 (6,4)	4 (2,7)
Диклофенак	8 (5,7)	6 (4,1)
WOMAC		
Общая оценка (0–240 см)	136,6 (44,2)	129,6 (38,3)
Оценка боли (0–50 см)	28,7 (9,1)	27,0 (8,2)
Оценка скованности (0–20 см)	11,8 (4,3)	11,7 (3,9)
Оценка физической функции (0–170 см)	96,1 (33,7)	90,9 (28,8)
Оценка боли по ВАШ (0–10 см)	6,5 (1,3)	6,4 (1,2)
Припухлость и выпот в суставе (есть), n (%)	30 (21,6)	35 (23,8)
Общая оценка активности болезни пациентом (0–10 см)	6,1 (1,9)	5,8 (1,8)
Общая оценка активности болезни исследователем (0–10 см)	5,9 (1,3)	5,9 (1,4)
Качество жизни (SF-36) (0–100)		
Общая оценка физического компонента	34,8 (7,1)	34,1 (6,6)
Общая оценка ментального компонента	48,7 (10,3)	50,3 (9,6)

^aДанные представляют собой среднее (С. О.), если не указано иное. n: число пациентов в группе лечения; PP: выборка по протоколу; SF-36: краткая форма оценки состояния здоровья из 36 пунктов; ВАШ: визуальная аналоговая шкала; WOMAC: индекс остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера.

в электронной форме истории болезни. Пациенты считались комплаентными, если расчетное соблюдение дозировки и режима приёма исследуемого препарата составляло не менее 75 %, если только доза не была отменена из-за НЯ или других причин (для чего требовалось одобрение исследователя).

Анализ результатов:

Основная цель состояла в том, чтобы показать, что диацереин не уступает целекоксибу с точки зрения уменьшения боли по шкале WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, подшкала боли) через 6 месяцев (182 дня) лечения пациентов с симптомами ОА коленного сустава.

Показатели безопасности включали частоту НЯ, изменения в различных лабораторных тестах и жизненных показателях.

Статистический анализ

Сравнение результатов терапии проводили путем сопоставления фактора лечения в зависимости от времени. Эффекты лечения оценивали как средние значения по методу наименьших квадратов (LSM) и их стандартное отклонение (С. О.) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Различия между видами лечения были различиями между LSM и их С. О. и 95 % ДИ. Для заявления о не меньшей эффективности верхняя граница 95 % ДИ разницы в скорректированном среднем различии между диацереином и целекоксибом на 182 день должна быть меньше 5 (шкала 0–50) в выборке PP. Количественные данные анализировали с помощью t-критерия Стьюдента (Гауссовские переменные) или критерия Манна-Уитни (негауссовские переменные), а качественные данные анализировали с помощью критерия χ^2 . Все дополнительные конечные

Таблица 2. Основной анализ эффективности: абсолютное изменение оценки боли по WOMAC

	Диацереин	Целекоксиб	значение p	Различия между группами лечения
Основной анализ				
PP	(n = 140)	(n = 148)		
	-11,1 (0,9) ^a	-11,8 (0,9) ^a	0,597 ^b	0,7 (-1,8, 3,2) ^c
Подтверждающий анализ				
ITT	(n = 183)	(n = 187)		
	-9,6 (0,8) ^a	-10,0 (0,8) ^a	0,712 ^b	0,4 (-1,9, 2,7) ^c
ITT (LOCF) ^d	(n = 183)	(n = 187)		
	-9,5 (0,8) ^a	-10,0 (0,8) ^a	0,657 ^b	0,5 (-1,7, 2,8) ^c

Оценка боли по шкале WOMAC 0–50. ^aАбсолютное изменение на день 182 по сравнению с исходным значением, скорректированные средние (С. О.) для модели СМПИ. ^bМодель СМПИ, значение P эффекта лечения. Скорректированные средние для модели СМПИ (95 % ДИ). ^cМодель СМПИ, если отсутствующие данные подставляли с помощью подхода LOCF. ITT: выборка с назначенным лечением; LOCF: перенос вперед данных последнего наблюдения; СМПИ: смешанные модели для повторных измерений; n: число пациентов в группе лечения; PP: выборка по протоколу; WOMAC: индекс остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера.

критерии анализировали в выборке с назначенным лечением (ITT) на 182 день / при досрочном прекращении участия. Для статистического анализа использовали программу SAS^{VR} версии 9.2 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США). Для всех анализов статистические критерии были двухсторонними при 5 % уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациентов и характеристики.

Всего было отобрано 527 пациентов, 380 рандомизировано. Из них 376 включили в выборку для оценки безопасности, 370 — в анализ ITT (intention-to-treat) и 288 — в анализ PP (per protocol). Частота завершения исследования и причины выбывания были сходны в обеих группах лечения (рис. 1).

Проанализированные исходные и клинические характеристики участников и тех, кто прекратил лечение досрочно, были идентичны. У пациентов в двух группах выборки PP (основной анализ) были сходные демографические и исходные характеристики (табл. 1), и группы были хорошо уравновешены в исходный момент. Средняя исходная оценка боли по шкале WOMAC составила 28,7 (9,1) в группе диацереина и 27,0 (8,2) в группе целекоксиба; оценка интенсивности по ВАШ была 6,5 (1,3) и 6,4 (1,2), соответственно. Характеристики ITT (дополнительные результаты) были сходны с таковыми в PP.

Основной анализ эффективности

В выборке по протоколу скорректированное абсолютное изменение (С. О.) оценки боли по WOMAC

на 182 день по сравнению с исходной было -11,1 (0,9) в группе диацереина и -11,8 (0,9) в группе целекоксиба (табл. 2). Скорректированное среднее межгрупповое различие (диацереин — целекоксиб) составило 0,7 (95 % ДИ: — 1,8, 3,2; P = 0,579). Не меньшая эффективность диацереина в сравнении с целекоксибом была доказана, так как верхняя граница 95 % ДИ межгруппового различия была меньше пяти. Подтверждающий анализ, выполненный в выборке с назначенным лечением, подтвердил вывод основного анализа (табл. 2).

Дополнительные результаты

Результаты оценки дополнительных критериев эффективности (выборка с назначенным лечением) кратко представлены в табл. 3. На 182 день между двумя группами лечения не было обнаружено различий в любой из оценок боли по шкале WOMAC или ВАШ (табл. 3). Оба препарата привели к быстрому снижению баллов по подшкалам WOMAC, а также оценки боли по ВАШ, к 60 дню, что сохранилось со временем без значимых различий между группами в какой-либо момент (рис. 2). Частота ответа на лечение на основании критериев результата для ревматологических клинических исследований и Международного общества по исследованиям ОА (OMERACT-OARSI) [40] была сходной в обеих группах (P > 0,05) и сохранилась в течение периода наблюдения.

В течение курса терапии отмечено заметное постепенное снижение примерно на 50 % количества пациентов с припухлостью и/или выпотом в суставе

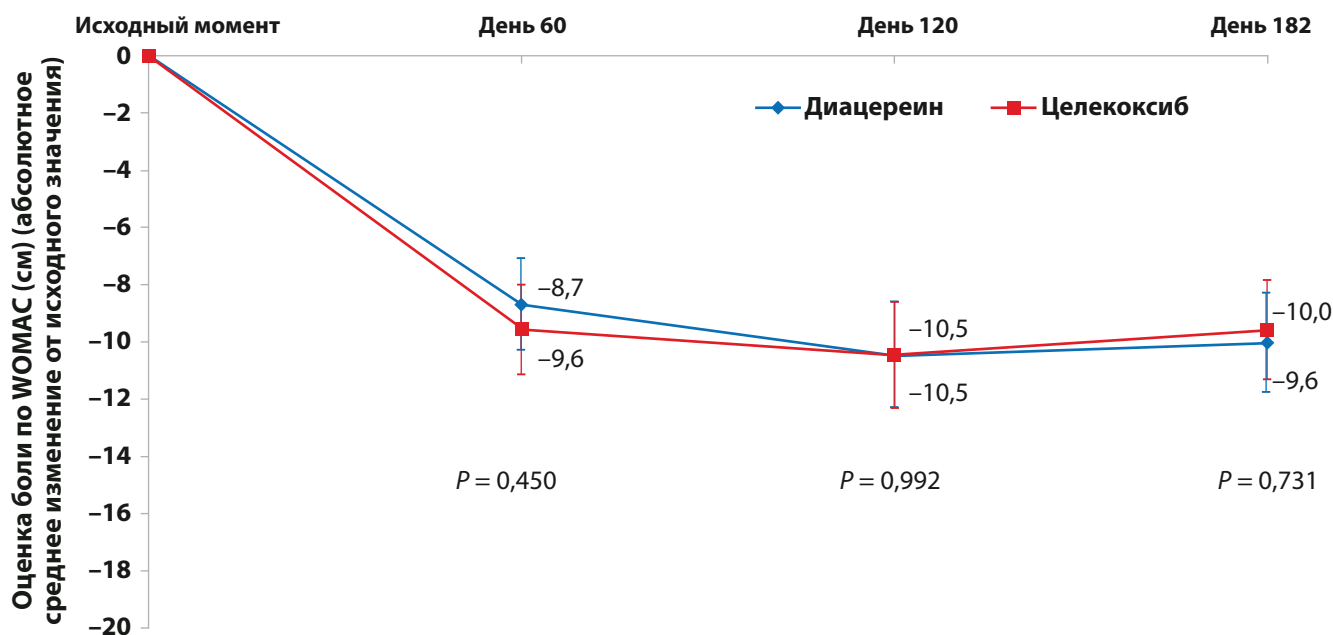


Рис. 2. Абсолютное изменение оценки боли по WOMAC по сравнению с исходной — сравнение между группами лечения (ИТТ).

Данные представляют собой среднее (95 % ДИ). Для межгруппового сравнения использовали t-критерий Стьюдента.

ИТТ: выборка с назначенным лечением; WOMAC: индекс остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера.

без статистически значимых различий между группами.

Кроме того, обнаружено небольшое, но устойчивое улучшение общей оценки активности болезни пациентами без значительных различий между группами в какой-либо момент периода наблюдения (табл. 3). Изменение общей оценки активности болезни исследователем на 182 день в группе целекоксиба было немного, но значительно выше ($P = 0,011$), чем в группе диацереина. Однако во время других визитов не было выявлено статистически значимого межгруппового различия (данные не показаны). В численных данных общей оценки ответа на лечение исследователем на 182 день отмечена тенденция в пользу диацереина ($P = 0,057$). Улучшение качества жизни по опроснику из 36 пунктов (SF-36) на 182 день по общему физическому компоненту (ОФК) было немного выше в группе целекоксиба ($P = 0,008$), а по общему ментальному компоненту (ОМК) — в группе диацереина ($P = 0,042$).

Потребность в дополнительных препаратах (количество таблеток парацетамола в день) на протяжении исследования была низкой и сходной между группами (табл. 3). Общее соблюдение рекомендаций по лечению, определяемое как прием пациентами > 75 % назначенных доз за 6-месячный период исследования, было сходным в обеих группах лечения (диацереин 91,3 %; целекоксиб 93,6 %). Средняя длительность лечения составила 155,9 (52,8)

и 159,4 (52,7) дней в группе диацереина и целекоксиба, соответственно.

БЕЗОПАСНОСТЬ

В целом, оба препарата хорошо переносились на протяжении исследования. Новых проблем безопасности лечения, выраженных в НЯ, отклонениях в анализах крови или клиническом осмотре не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Это исследование показало, что диацереин по эффективности облегчения боли при первичном ОА коленного сустава с болью от умеренной до сильной не уступает целекоксибу (по подшкале оценки боли WOMAC) после 6-месячного курса лечения. В целом, влияние лечения на симптомы ОА было сходным в обеих группах. Результаты подтверждают эффективность диацереина [17] а также данные предыдущих исследований с участием пациентов с ОА коленного и тазобедренного сустава и болью от умеренной до сильной степени [41–45].

Влияние лечения на боль и/или симптомы было заметно уже на 60-й день и сохранялось на протяжении всего исследования. По данным на 60-й день, действие целекоксиба наступало немного быстрее, что согласуется с результатами предыдущих исследований [17, 41, 43, 45]. Возможное объяснение включает тот факт, что целекоксиб, в отличие от диацереина,

Таблица 3. Дополнительные анализы эффективности в выборке ИТТ

Результат	Диацереин (n = 183)	Целекоксиб (n = 187)	Значение p
Общая оценка по шкале WOMAC (0–240 см)			
Начало	135,5 (44,3)	130,1 (38,0)	—
182-й день	94,5 (55,3)	87,1 (56,6)	—
Изменение оценки скованности по WOMAC (0–20 см)	— 41,0 (53,1)	— 42,9 (55,0)	0,813 ^a
Начало	11,8 (4,2)	11,7 (4,0)	—
182-й день	8,2 (5,0)	7,7 (5,0)	—
Изменение оценки функции по WOMAC (0–170 см)	— 3,6 (5,0)	— 4,0 (5,3)	0,477 ^a
Начало	95,2 (33,7)	91,6 (28,8)	—
182-й день	68,1 (40,3)	62,3 (40,8)	—
Изменение оценки боли по ВАШ (0–10 см)	— 27,2 (39,0)	— 29,3 (39,8)	0,714 ^a
Начало	6,6 (1,3)	6,4 (1,3)	—
182-й день	4,2 (2,6)	3,9 (2,6)	—
Изменение	— 2,3 (2,6)	— 2,5 (2,6)	0,686 ^a
Число ответивших на лечение по критериям OMERACT-OARSI на 182-й день, n (%)	99 (55,6)	97 (53,3)	0,658 ^b
Припухлость и выпот в суставе на 182-й день, n (%)	19 (10,7)	23 (12,5)	0,601 ^b
Потребность в резервных препаратах (таблеток в день; дни 0–182)	1,1 (1,8)	0,9 (1,0)	0,330 ^a
Общая оценка активности болезни самим пациентом (0–10 см)			
Начало	5,9 (1,9)	5,8 (1,8)	—
182-й день	4,2 (2,5)	3,8 (2,5)	—
Изменение общей оценки активности болезни исследователем (0–10 см)	— 1,8 (2,8)	— 2,0 (3,0)	0,592 ^a
Начало	5,9 (1,3)	5,9 (1,4)	—
182-й день	3,9 (2,4)	3,2 (2,3)	—
Изменение	— 2,0 (2,6)	— 2,7 (2,6)	0,011 ^a
Общая оценка ответа на лечение пациентом на 182-й день (0–10)	3,9 (2,6)	3,6 (2,5)	0,381 ^a
Общая оценка ответа на лечение исследователем на 182-й день (0–10)	3,9 (2,5)	3,4 (2,4)	0,057 ^a
Качество жизни (SF-36) (0–100)			
Общая оценка физического компонента			
Начало	34,7 (7,0)	34,0 (6,4)	—
182-й день	37,2 (7,8)	38,6 (8,3)	—
Изменение	2,5 (6,7)	4,6 (8,1)	0,008 ^a
Общая оценка ментального компонента			
Начало	49,2 (10,1)	49,4 (10,1)	—
182-й день	51,0 (8,8)	49,7 (9,4)	—
Изменение	1,6 (8,3)	— 0,1 (8,9)	0,042 ^a

Данные представляют собой среднее (С. О.), если не указано иное. ^aДля непрерывных переменных при межгрупповых сравнениях использовали t-критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни. ^bМежгрупповое сравнение с помощью критерия χ^2 . n: число пациентов в группе лечения; ИТТ: выборка с назначенным лечением; OARSI: Международное общество исследований остеоартрита; OMERACT: измерение результата для ревматологических клинических исследований; SF-36: краткий опросник оценки состояния здоровья из 36 пунктов; ВАШ: визуальная аналоговая шкала; WOMAC: индекс остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера.

ингибирует синтез простагландинов, а этот механизм действия, как известно, быстро уменьшает симптомы ОА [14, 23]. Режим со ступенчатым повышением дозы диацереина (50 мг в сутки в первый месяц и 100 мг в последующем) также может объяснить незначительную задержку ответа на терапию. Необходимо отметить, что между двумя видами лечения не было выявлено значимых различий в степени облегчения симптомов заболевания в какой-либо момент времени. Однако следует признать, что первый визит по оценке влияния лечения на симптомы производился на 60-й день, поэтому более быстрый ответ на лечение целекоксибом в сравнении с диацереином мог быть недооценен. Это одна из причин, по которой на ранней фазе симптоматического лечения ОА наибольшей пользы можно достичь при совместном применении НПВП и СПМДОА [16, 18, 19, 41, 45]. Важно, что степень соблюдения рекомендаций по лечению и применение дополнительных препаратов были сходны в обеих группах лечения и, следовательно, не влияли на оценку ответа на лечение.

Результаты анализа частоты ответа по критериям OMERACT — OARSI также подтверждают превосходный клинический ответ на оба препарата: ~60 % пациентов ответили на лечение по результатам на 120 и 182 дни. Эти данные подтверждают эффективность диацереина для снижения боли и улучшения физической функции при ОА, а также улучшения общего состояния по оценке пациентами. Наши данные также подтверждают предыдущие результаты, говорящие о сравнимой эффективности диацереина и НПВП в отношении уменьшения боли при ОА [17, 41, 43], как и других СПМДОА, например ХС [46, 47].

При обоих видах лечения постепенное снижение в течение курса терапии процента пациентов с припухлостью / выпотом в суставе, вероятно, отражает значительное противовоспалительное действие препаратов и согласуется с предыдущими данными сравнения целекоксиба с ХС [46], другим СПМДОА.

Могут возникнуть вопросы по поводу результатов оценки общей активности болезни исследователем, а также улучшения по опроснику SF-36 (физический и ментальный компоненты), которые различались между группами. Различие, хотя статистически значимое, было очень малым и, определенно, неощутимым для пациентов, таким образом, его можно считать клинически незначимым.

Частота НЯ, связанных с лечением, была примерно одинаковой в обеих группах, за исключением побочных явлений со стороны ЖКТ (диареи) в группе диацереина. В целом эти явления оценили как легкие или умеренные, а случаи полной отмены лечения из-за них в группе диацереина были очень редкими, что согласуется с предыдущими публикациями [17].

Частота диареи, основного побочного явления, связанного с лечением диацереином, в этом исследовании была ниже, чем описано ранее в некоторых других исследованиях [17, 20, 42]. Это можно объяснить, во-первых, отбором пациентов, исключавшим значимые заболевания ЖКТ, и, во-вторых, ступенчатым повышением дозы диацереина в этом исследовании. И наконец, лекарственная форма, используемая в настоящем исследовании, также повлияла на низкую частоту диареи [48].

О хороших показателях безопасности диацереина также говорит отсутствие каких-либо серьезных НЯ, связанных с лечением, за исключением одного случая незначительного и временного повышения активности трансаминаз печени, которое быстро и самопроизвольно разрешилось после отмены диацереина. Следует отметить, что другой возможной причиной повышения лабораторных показателей функции печени у пациента мог быть сопутствующий приём фибрата [49].

Отсутствие значительных проблем безопасности при применении диацереина в этом исследовании поддерживает последние рекомендации Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза, ОА и костно-мышечных заболеваний (ESCEO) [18, 19], в которых диацереин предлагается в качестве безопасной альтернативы НПВП или целекоксибу, особенно для людей с риском ССЗ или желудочно-кишечных заболеваний, имеющих противопоказания к применению таких препаратов.

Следует отметить, что из исследования исключали пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ, почек и/или сердечно-сосудистой системы в настоящем или прошлом. Эти критерии исключения, соответствующие плану любого исследования с использованием НПВП в качестве препарата сравнения, возможно, способствовали отбору пациентов, для которых долговременное применение целекоксиба значительно безопаснее, чем можно ожидать в условиях реальной практики. Кроме того, в исследовании включали пациентов с низким риском ССЗ, что могло повлиять на результаты, «защитив» когорту целекоксиба от возникновения таких явлений. Сходным образом, из исследования исключили пациентов с хроническими заболеваниями почек, еще одним хорошо известным противопоказанием к применению НПВП, что могло объяснить низкую частоту усиления гипертензии.

В дополнение к этой особенности отбора пациентов, ограничения этого исследования связаны с его длительностью и выбором клинических критериев оценки. Все конечные критерии, оценивавшиеся на 182-й день, были результатами, сообщае-

мыми самими пациентами. Таким образом, на них могло повлиять не только исследуемое лечение, но и дополнительные факторы, такие как ожидания исследователей и участников, индивидуальное восприятие боли или эффективности лечения [50]. Однако согласно Ehrich и соавт. [37], минимальное ощутимое клиническое уменьшение боли в колене по шкале WOMAC (0–100) составляет около 10, тогда как через 6 месяцев этот предел мог быть легко пройден при лечении как диацереином, так и целекоксибом, показывая пользу обоих препаратов, однако значимых различий между группами терапии не наблюдалось.

Результаты показывают, что диацереин по эффективности снижения боли не уступает целекоксибу. Через 6 месяцев в результате лечения пациентов с ОА коленного сустава и болью от умеренной до сильной степени не было обнаружено различий в уровне скованности или функциональных ограничений, и диацереин показал хорошую безопасность и переносимость. Следовательно, результаты исследования DISSCO демонстрируют положительное соотношение пользы и риска терапии диацереином при ОА коленного сустава и подтверждают, что диацереин является препаратом выбора при данном показании, позволяющим избежать использования ингибиторов ЦОГ-2.

Наиболее изученным и назначаемым в РФ препаратом с МНН диацереин является Диафлекс Ромфарм (Rompharm Company, Румыния). Эффективность и безопасность препарата Диафлекс Ромфарм при лечении пациентов с остеоартритом коленных суставов и хронической неспецифической боли в спине подтверждена многочисленными исследованиями, проведенными как исследовательскими центрами, так и в условиях реальной клинической практики. В этих же исследованиях были отмечены положительные плейотропные эффекты — достоверное снижение индекса массы тела, уровней липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, мочевой кислоты.

В 2016 году группа ESCEO опубликовала подробный отчет на основании экспертного заключения, в котором **определяет диацереин как препарат первой линии для базисной фармакологической терапии остеоартрита**, дополнительно отмечая в нём, что за 20 лет применения препарата в Европе не поступило ни одного сообщения о развитии острого коронарного синдрома или инфаркта миокарда в рамках пострегистрационного фармаконадзора, что свидетельствует об отсутствии токсического воздействия на сердечно-сосудистую систему. Этот факт, а также данные об отсутствии влияния на показатели свёртываемости крови, полученные в клинических исследованиях препарата Диафлекс Ромфарм, предоставляют возможность применять его одновременно с пероральными антикоагулянтами и антиагрегантами, что особенно актуально в период пандемии COVID-19.

Литература

1. IQVIA, 2021
2. 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.
3. Наумов А. В., Ховасова Н. О. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач. *PMЖ*. 2016. Т. 24. № 3. С. 197–202.
4. Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Кашеварова Н. Г., Шарапова Е. П., Аникин С. Г., Стребкова Е. А., Короткова Т. А., Раскина Т. А., Зонова Е. В., Оттева Э. Н. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56 (2):157–163.

Литература

1. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81:646–56.
2. Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197–223.
3. Hilgsmann M, Cooper C, Arden N et al. Health economics in the field of osteoarthritis: an expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2013;43: 303–13.
4. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull* 2013;105:185–99.
5. Wang H, Bai J, He B, Hu X, Liu D. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 2016;6:39672.
6. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:938–46.
7. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–55.
8. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476–99.
9. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:465–74.
10. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363–88.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osteoarthritis: care and management. In: NICE clinical guideline [CG177] 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177> (14 November 2018, date last accessed).

12. FDA. Drug Safety Communication 13 January 2011: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit: Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver Failure. 2011. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170111224110/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm> (21 February 2020, date last accessed).
13. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769–79.
14. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(4 Suppl):S22–7.
15. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2016;75:552–9.
16. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:253–63.
17. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD005117.
18. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis—from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(4 Suppl):S3–11.
19. Bruyere O, Honvo G, Veronese N et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:337–50.
20. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2006;166:1899–906.
21. Bartels EM, Bliddal H, Schondorff PK et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:289–96.
22. Panova E, Jones G. Benefit–risk assessment of diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Drug Saf* 2015;38:245–52.
23. 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;33:75–85.
24. Franchi-Micheli S, Lavacchi L, Friedmann CA, Zilletti L. The influence of rhein on the biosynthesis of prostaglandin-like substances in vitro. *J Pharm Pharmacol* 1983;35:262–4.
25. Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2:95–104.
26. Petrillo M, Montrone F, Ardizzone S, Caruso I, Porro GB. Endoscopic evaluation of diacetyl-rhein-induced gastric-mucosal lesions. *Curr Ther Res Clin Exp* 1991;49: 10–5.
27. Mattei E, Marzoli GA, Oberto G, Brunetti MM. Diacerein effects on the cardiovascular function of the conscious dog following repeated oral administration. *RTC Study No. 70600. RTC Research Toxicology Centre*. 2009.
28. Bingham CO III, Sebba AI, Rubin BR et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology* 2007;46:496–507.
29. Rother M, Lavins BJ, Kneer W et al. Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transfer-some (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicenter randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1178–83.
30. Bingham CO III, Bird SR, Smugar SS, Xu X, Tershakovec AM. Responder analysis and correlation of outcome measures: pooled results from two identical studies comparing etoricoxib, celecoxib, and placebo in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:1289–93.
31. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. *JAMA* 2006;295:1152–60.
32. Altman R, Asch E, Bloch D et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039–49.
33. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494–502.
34. Birbara C, Ruoff G, Sheldon E et al. Efficacy and safety of rofecoxib 12.5 mg and celecoxib 200 mg in two similarly designed osteoarthritis studies. *Curr Med Res Opin* 2006;22:199–210.
35. Bingham CO III, Smugar SS, Wang H, Tershakovec AM. Early response to COX-2 inhibitors as a predictor of overall response in osteoarthritis: pooled results from two identical trials comparing etoricoxib, celecoxib and placebo. *Rheumatology* 2009;48:1122–7.
36. Schnitzer TJ, Kivitz A, Fraysinet H, Duquesnois B. Efficacy and safety of naproxen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a 13-week prospective, randomized, multicenter study. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:629–39.
37. Ehrlich EW, Davies GM, Watson DJ et al. Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2635–41.
38. International Conference on Harmonization (ICH) E9 Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline Topic E9: Statistical principles for clinical trials. *Stat Med* 1999;18:1905–42.
39. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). CPMP/EWP/482/99 Final. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London: European Medicines Agency, 2000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-to-consider-switching-between-superiority-non-inferiority_en.pdf (21 February 2020, date last accessed).
40. Pham T, Van Der Heijde D, Lassere M et al. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: the OMERACTOARSI set of responder criteria. *J Rheumatol* 2003;30: 1648–54.
41. Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor B. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994;37:529–36.
42. 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;43: 2339–48.
43. Zheng WJ, Tang FL, Li J et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-dummy, diclofenac-controlled trial in China. *APLAR J Rheumatol* 2006;9: 64–9.
44. Brahmachari B, Chatterjee S, Ghosh A. Efficacy and safety of diacerein in early knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Rheumatol* 2009;28:1193–8.
45. Singh K, Sharma R, Rai J. Diacerein as adjuvant to diclofenac sodium in osteoarthritis knee. *Int J Rheum Dis* 2012;15:69–77.
46. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis* 2016;75:37–44.
47. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1537–43.
48. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Diacerein-containing products: same risk of diarrhoea? *Aging Clin Exp Res* 2018;30:411–2.
49. Newman CB, Preiss D, Tobert JA et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:e38–e81.
50. McAlindon TE, Driban JB, Henrotin Y et al. OARSI Clinical Trials Recommendations: design, conduct, and reporting of clinical trials for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23:747–60. Jean-Pierre Pelletier et al. 3868