

Діацереїн: особливості фармакологічної активності при захворюваннях суглобів

Діацереїн – лікарський засіб повільної дії для симптоматичного лікування остеоартрозу (ОА). В англійській літературі та експертних настановах із лікування ревматологічних захворювань ця група засобів відома як SYSADOA (symptomatic slow-acting drug in osteoarthritis). Із фармакологічного погляду діацереїн характеризується як нестероїдний протизапальний та протиревматичний засіб (код АТХ M01A X21), проте він значно відрізняється від інгібіторів циклооксигенази за механізмами дії, не пригнічує синтезу простагландинів, отже, позбавлений типових для нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) гастродуоденальних побічних ефектів. Натомість діацереїн має унікальне поєднання фармакологічних властивостей як протизапальний і знеболювальний засіб, антиоксидант і антиапоптотичний агент [1, 2].

Діацереїн при ОА

Діацереїн продемонстрував ефективність і сприятливий профіль безпеки під час симптоматичного лікування ревматичних захворювань суглобів – остеоартритів та ОА. У клінічній практиці застосовується переважно в пероральних лікарських формах. Рекомендована початкова доза становить 50 мг 1 р/день під час вечері протягом перших 2-4 тиж лікування, потім доза збільшується до 100 мг/день [1]. Терапевтичний ефект з'являється протягом 2-4 тиж лікування і досягає клінічної значущості після 4-6 тиж. Після абсорбції у шлунково-кишковому тракті діацереїн перетворюється на реїн-метаболіт, що потрапляє до крові та реалізує фармакологічну активність. Клінічно доведені ефекти діацереїну при захворюваннях суглобів: протизапальний, антикатаболічний та проанаболічний ефекти на суглобовий хрящ і синовіальну оболонку, а також захисна дія проти ремоделювання субхондральної кістки [1, 2].

Загальними структурними характеристиками ОА є деградація хряща, ремоделювання субхондральної кістки, утворення остеофітів і зміни синовіальної оболонки та капсули суглоба. Останні дослідження підкреслили участь імунних клітин і запальних цитокінів у розвитку та прогресуванні ОА [3]. Основний механізм дії діацереїну полягає в інгібуванні системи інтерлейкіну-1β і пов'язаних із ним сигнальних шляхів [2]. За лікування діацереїном у хондроцитах і синовіальній мембрані знижуються рівні металопротеази-3, колагенази, дезінтегрину, оксиду азоту, індукційної синтази оксиду азоту, сповільнюються процеси інгібування синтезу колагену та протеогліканів. З іншого боку, діацереїн модулює металопротеазу-13, остеокальцин, індукований вітаміном D₃, активатор плазміногену урокіназного типу, простагландин E₂ і циклооксигеназу-2 в субхондральних кісткових остеобластах, знижує виживання й диференціацію остеокластів, що зменшує втрати субхондральної кісткової тканини [4].

Порівняно із класичними НПЗП (інгібіторами синтезу простагландинів) діацереїн спричиняє менше побічних ефектів, що важливо з огляду на необхідність тривалого лікування ОА. Найпоширеніші побічні ефекти діацереїну – послаблення випорожнень і діарея. У 2014 році Комітет з оцінки ризиків фармакологічного нагляду (PRAC) і комітет Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) вивчили профіль безпеки діацереїну, який не змінився протягом останніх двох десятиліть, крім того, зроблено висновок, що співвідношення «користь – ризик» залишається позитивним при симптоматичному лікуванні ОА колінного та кульшового суглобів [1].

Клінічні дослідження демонструють, що терапія діацереїном значно зменшує симптоми ОА порівняно із плацебо, а за анальгетичним ефектом діацереїн є зрівняним із НПЗП [2]. Підсумком клінічної програми вивчення діацереїну став метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), опублікований 2022 року [5]. Мета – оцінити симптоматичну ефективність, залишковий ефект і безпеку діацереїну під час лікування ОА колінного суглоба. 8 РКД за участю 1277 пацієнтів з ОА колінного суглоба відповідали критеріям пошуку та були включені до аналізу. Порівняно із групою плацебо лікування діацереїном забезпечило значуще покращення оцінок болю за візуальною аналоговою шкалою на –0,44% (95% довірчий інтервал (ДІ) від –0,79 до 0,09), а також поліпшення фізичної функції суглобів за шкалою університетів Західного Онтаріо та Мак-Мастера (WOMAC): –0,44% (95% ДІ від 0,72 до –0,12). Подальший аналіз після припинення лікування показав, що діацереїн має значущий залишковий ефект (95% ДІ від 0,81 до 0,24). Дані про побічні ефекти препаратів, описані у включених статтях, також були вилучені для статистичного

аналізу. При застосуванні діацереїну спостерігалось підвищення частоти діареї (коефіцієнт ризику (КР) 1,95; 1,03-2,47), але потреба в припиненні терапії виникала нечасто (КР 0,93; 0,75-1,15).

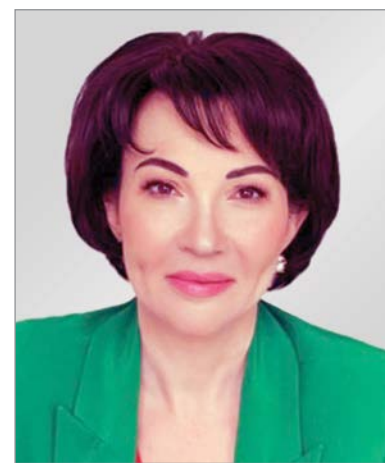
У висновках автори метааналізу зазначили, що порівняно із плацебо лікування остеоартрити колінного суглоба діацереїном може значно полегшити біль і покращити фізичну функцію суглобів. Діацереїн чинить таку саму дію, як і НПЗП, щодо полегшення болю в колінах і поліпшення функції суглобів. Окрім того, порівняно із групами НПЗП або плацебо після лікування діацереїном спостерігався залишковий терапевтичний ефект. Отже, ці дані підтверджують, що діацереїн може бути використаний як ефективний препарат для лікування ОА колінного суглоба та рекомендований як альтернатива НПЗП [5].

Ефекти діацереїну за різних типів болю

ОА характеризується рецидивувальним болем і незворотною деградацією суглобових тканин, тому потребує тривалого протизапального лікування [4]. Відомо, що в рекомендованих дозах діацереїн чинить ефективну протизапальну та знеболювальну дію (навіть модифікує перебіг захворювання в пацієнтів з ОА). Оскільки діацереїн, на відміну від класичних НПЗП, не чинить прямої пригнічувальної дії на циклооксигеназу, зумовлює інтерес те, як реалізується його протибольова дія.

Повідомлялося, що діацереїн має значний потенційний ефект проти 3 типів болю: ноцицептивного, невропатичного та запального [2]. На моделі гострого запального болю в щурів показано, що анальгетична активність діацереїну пов'язана з потужним і селективним інгібуванням процесів інактивації пальмітоїлетаноламідів (ПЕА). На основі експериментальних досліджень Bisogno та DiMarzo виявили, що під час нейродегенеративних станів і запальних процесів клітини ссавців продукують ПЕА [6, 7]. Ця сполука належить до ендоканабіноїдної системи, має знеболювальні та протизапальні властивості [8]. ПЕА інактивується до етаноламіну та пальмітинової кислоти під дією ферменту, відомого як N-ацилетаноламінгідролізувальна кислотна амідаза (NAAA). В експериментальних моделях *in vitro* та *in vivo* діацереїн у дозах 10 і 25 мг/кг чинив високу інгібіторну активність щодо рекомбінантних NAAA людини та значно пригнічував запалення, що супроводжувалося підвищенням ендогенних рівнів ПЕА [9]. Отже, підтримка ендоканабіноїдної системи через інгібування NAAA може бути одним із механізмів, які пояснюють властивість діацереїну полегшувати запальний біль.

Дослідження вісцерального та соматичного болю показало, що антиноцицептивний ефект діацереїну може залежати від прямого впливу на прозапальні цитокіни, що вивільняються у відповідь на посилення глутаматергічної нейротрансмісії. В експериментах показано, що діацереїн (25 мг/кг, внутрішньоочеревна ін'єкція) суттєво та залежно від дози пригнічує ноцицептивні реакції, індуковані інтерлейкіном (IL) 1β і фактором некрозу пухлини (TNF), що супроводжувалося пригніченням глутаматергічної передачі [10]. Нейропатичний біль, спричинений частковим перев'язуванням сидничного нерва, пригнічувався діацереїном (25, 50 і 100 мг/кг). Окрім того, діацереїн спричиняв антиапоптотичні ефекти на моделі карагенанової запальної ноцицепції [11]. Задokumentовано, що хемокін CXCL13 у трійчастому ганглії (TG) мишей опосередковує появу орофасіального нейропатичного болю. Діацереїн у дозі 5 мкг (інтра-TG-ін'єкції) блокував CXCL13 і полегшував невропатичний біль через пригнічення прозапальних цитокінів TNF та IL-1β [12].



Є.Д. Єгудіна

Комбінована терапія діацереїном (12,50-200 мг/кг) і протипілептичними засобами (габapентин, топірамат, карбамазепін) на формаліновій моделі болю в щурів показала вищу ефективність, ніж монотерапія зазначеними препаратами. Встановлено, що діацереїн чинить значну та залежну від дози антиноцицептивну дію через синергію із протипілептичними препаратами. Водночас дози препаратів можна зменшити майже наполовину, що може покращити безпеку та переносимість терапії, тому ці комбінації цілком можуть мати клінічне значення для контролю запального болю в людини [13].

Діацереїн у комбінованій терапії суглобового синдрому

Додатковим важливим аспектом застосування діацереїну є можливість його поєднання з іншими протиревматичними препаратами і НПЗП. У проспективному клінічному дослідженні було встановлено, що діацереїн посилює ефекти фебуксостату при лікуванні рефрактерної подагри [14]. Загалом 64 пацієнтам були призначені пероральний фебуксостат окремо або фебуксостат у поєднанні з діацереїном для щоденного прийому протягом 12 тиж. Діацереїн застосовували в дозі 50 мг 1 р/день упродовж перших 2 тиж і 2 р/день протягом подальших 10 тиж. Під час проведення дослідження оцінювали інтенсивність болю в суглобах, кількість загострень подагричного артрити, активність захворювання за рівнями сироваткового амілоїду А, IL-1β, IL-18, С-реактивного білка й уратів. Порівняно з лікуванням лише фебуксостатом, лікування обома препаратами протягом 12 тиж мало кращий терапевтичний ефект, що характеризувалося зниженням оцінок болю за візуальною аналоговою шкалою, зменшенням частоти загострень та покращенням результатів анкетування оцінки здоров'я в пацієнтів із подагрю. Крім того, комбінована терапія дозволила суттєво зменшити середню добову дозу еторикоксибу. Клінічні ефекти супроводжувалися зниженням рівнів сироваткового IL-1β та сироваткового амілоїду А. Не спостерігалось істотної різниці в частоті побічних ефектів між двома групами хворих, тобто діацереїн не погіршував переносимості терапії. Автори дійшли висновку, що комбінація діацереїну та фебуксостату мала кращий терапевтичний ефект щодо зменшення частоти гострих нападів, пригнічення запалення та полегшення клінічних симптомів у пацієнтів із рефрактерною подагрю [14].

Інше дослідження проводили для оцінки лікувальних ефектів селективного інгібітора ЦОГ-2 целекоксибу в поєднанні з ін'єкціями діацереїну в колінний суглоб (на моделі ОА в щурів) [15]. Порівняно з монотерапією, комбінація целекоксибу з діацереїном більшою мірою послаблювала прояви ОА, покращувала метаболізм кісткового хряща та пригнічувала апоптоз хондроцитів, що супроводжувалося інгібуванням медіаторів запалення в 3 сигнальних шляхах (NF-κB, JNK і p38 MAPK). Отже, отримані переконливі дані про синергію терапевтичних ефектів целекоксибу та діацереїну при ОА колінного суглоба.

Список літератури знаходиться в редакції.

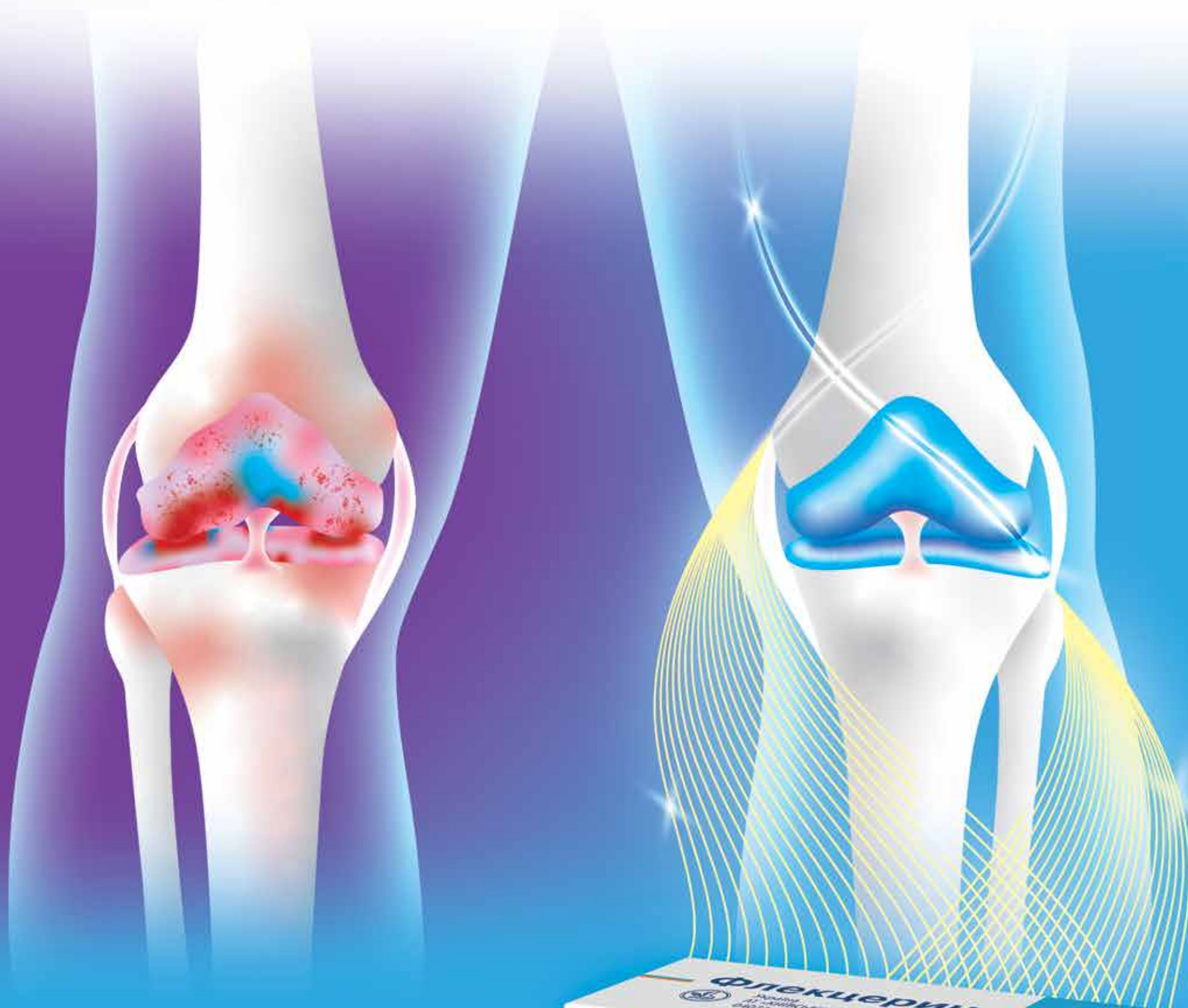


ДОВІДКА «3У»

Флексерин від АТ «Київський вітамінний завод» має статус лікарського засобу та містить в 1 капсулі 50 мг діацереїну фармацевтичної якості; показаний для лікування ревматичних захворювань суглобів (остеоартрити, ОА) в дорослих пацієнтів. Особливість діацереїну як препарату групи SYSADOA – необхідність застосовувати лікарський засіб протягом тривалого періоду (щонайменше 6 міс), що відображено в інструкції. Протягом перших 2-4 тиж лікування **Флексерин** слід призначати по 1 капсулі (50 мг) після прийому їжі на ніч. Із 2-4-го тиж лікування дозу слід збільшити до 100 мг/добу за 2 прийоми (по 1 капсулі вранці та ввечері після вживання їжі). Ефект з'являється протягом 2-4 тиж лікування і досягає клінічної значущості після 4-6 тиж. Саме в режимі тривалого курсу лікування діацереїн поступово реалізує свою протизапальну активність і може запобігати патологічному ремоделюванню суглобових тканин.

ФЛЕКЦЕРИН Діацереїн 50 мг (mg)

Для лікування остеоартриту та остеоартрозу



Має анальгетичні, антипіретичні
та протизапальні властивості

Має оригінальний механізм дії,
що відрізняється від НПЗЗ

Не має гастродуоденальних
побічних ефектів



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України
№ UA/12618/01/01 з 16.08.2017.

