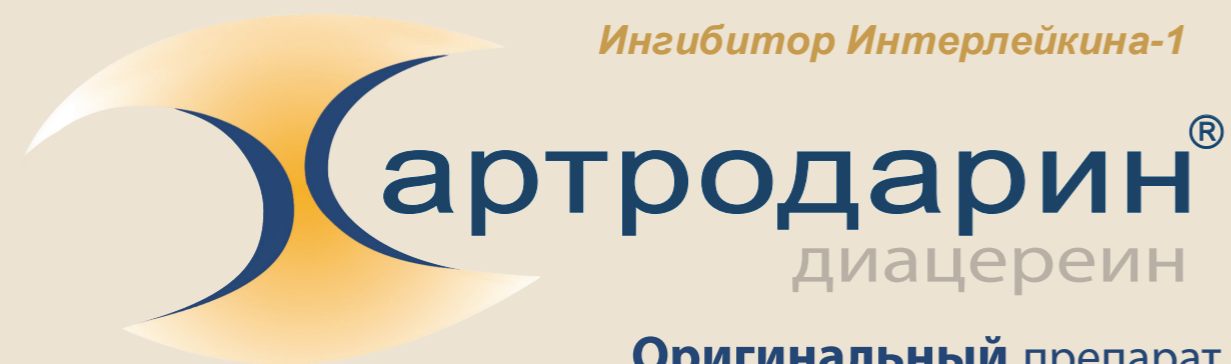


Ингибитор Интерлейкина-1



**Оригинальный** препарат  
с уникальным механизмом действия

Обладает **структурно-модифицирующим**  
**действием**

Клинически доказанный эффект **снижения**  
**боли и улучшения функции суставов**

**Высокий уровень безопасности**  
даже при длительном применении

Выраженный **эффект последствия**

Включен в **международные стандарты** лечения ОА

Оптимальный выбор в комплексной терапии остеоартроза  
в качестве базисного средства **для лечения больных**  
**остеоартрозом с коморбидной патологией**



ТРБ Кемедика Интернешнл  
107065, Москва, Алтайская ул., д.5  
[www.artrodarin.ru](http://www.artrodarin.ru)  
[marketing@trbchemedica.ru](mailto:marketing@trbchemedica.ru)



# Оригинальный Диацереин

Ингибитор  
Интерлейкина-1  
в лечении  
остеоартроза



# Уникальный механизм препарата **Артродарин®** заключается в ингибирующем действии на выработку и активность Интерлейкина-1

Ингибирующим действием на выработку и активность Интерлейкина-1 обладает препарат диацереин, зарегистрированный в РФ под торговой маркой **Артродарин®**.

**Артродарин®** (диацереин) является ацетилированной формой реина.

**Артродарин®** (диацереин) обладает уникальным механизмом действия, что выделяет его среди других препаратов, используемых для лечения остеоартроза (ОА), таких как НПВП. Основное патогенетическое действие **Артродарина®** (диацереина) и его активного метаболита реина при остеоартрозе (ОА) заключается в ингибировании синтеза Интерлейкина-1 (ИЛ-1), что было подтверждено исследованиями *in vitro* на культуре клеток синовии и хондроцитов больных ОА<sup>1</sup> и *in vivo* на моделях ОА на животных.<sup>2</sup>

Действие **Артродарина®** (диацереина), направленное на подавление синтеза и активности Интерлейкина-1, проявляется как на клеточной поверхности (пре-мембранное действие; Рисунок 1), так и внутриклеточно (пост-мембранное действие; Рисунок 2).

## Пре-мембранное действие

**Артродарин®** (диацереин) понижает чувствительность хондроцитов к действию Интерлейкина-1 путем уменьшения числа рецепторов Интерлейкина-1 на клеточной поверхности.<sup>1</sup>



ДО ПРИЕМА АРТРОДАРИНА®:

- По сравнению с нормальными клетками при остеоартрозе у хондроцитов увеличивается число рецепторов к Интерлейкину-1.
- Обычно активный Интерлейкин-1, связываясь с рецептором Интерлейкина-1 на поверхности мембраны хондроцитов, активирует «нисходящий сигнальный путь» в клетке.

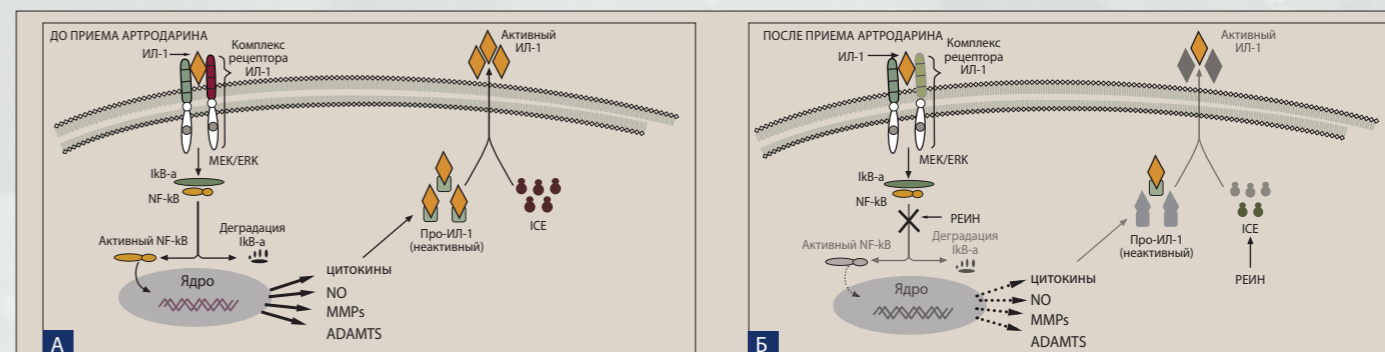
ПОСЛЕ ПРИЕМА АРТРОДАРИНА®:

- Реин подавляет экспрессию рецепторов к ИЛ-1 на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию этого цитокина.<sup>1</sup>
- Реин опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1ra), что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути».<sup>3</sup>

Рисунок 1: Пре-мембранное действие

## Пост-мембранное действие

**Артродарин®** (диацереин) понижает Интерлейкин-1 – опосредованную активность вовлеченного в катаболические процессы фактора транскрипции активаторного протеина (АП-1), блокирует деградацию ингибиторного протеина IκB и, тем самым, блокирует активацию и транслокацию NFκB в ядро.<sup>4,5</sup>



ДО ПРИЕМА АРТРОДАРИНА®:

- В результате связывания Интерлейкина-1 со своим рецептором происходит активация «нисходящего сигнального пути», что в свою очередь запускает фактор транскрипции и ядерный фактор NFκB. Активация транслокации NFκB в ядро стимулирует экспрессию генов, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ (MMPs), оксида азота (NO) и ADAMTS протеиназы (дизинтегрин-металлопротеиназные домены с тромбоспондиновым мотивом) путем индуцирования внутриклеточного каскада MEK/ERK.
- Про-Интерлейкин-1, расщепляясь Интерлейкин-1 конвертирующим сегментом (ICE), приобретает активную форму и попадает во внеклеточное пространство.

ПОСЛЕ ПРИЕМА АРТРОДАРИНА®:

- Реин ингибирует фактор транскрипции активаторного протеина (АП-1) за счет блокирования «восходящего пути» сигнализирования киназ – MEK/ERK, блокирует активацию и транслокацию NFκB в ядро, снижая таким образом экспрессию NFκB-зависимых генов.<sup>4</sup>
- Реин также снижает синтез Интерлейкин-1 конвертирующего сегмента (ICE) в хондроцитах, ведущий к сокращению активации Интерлейкина-1.<sup>6</sup>

Рисунок 2: Пост-мембранное действие

**Артродарин®**, прямо и опосредованно участвуя в подавлении катаболических процессов в суставе, играет важнейшую роль в патогенезе остеоартроза.<sup>7</sup>

**Артродарин®** обладает выраженным проанаболическим действием, которое проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста TGF-β, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать синтез протеогликанов, агреканов, гиалуроната и коллагена II.<sup>8</sup>



# Артродарин® – эффективный препарат для лечения остеоартроза

Снижение выраженности боли и улучшение функции суставов

Эффективность Артродарина® (диацереина) (по 50 мг дважды в день) была изучена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 168 больных с остеоартрозом коленных суставов.

После 3-х месячного курса лечения у больных, получавших Артродарин® (диацереин), было отмечено статистически значимое снижение боли в сравнении с плацебо. Выраженный клинический эффект Артродарина® (диацереина) оставался стабильным в течение 3-х месяцев после прекращения лечения, демонстрируя тем самым эффект последствия препарата.<sup>9</sup>

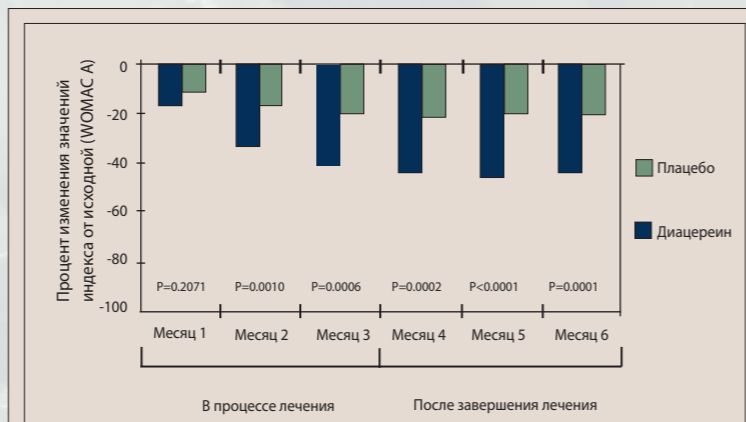


Рисунок 3: Процент изменения значений индекса боли (WOMAC A) от исходной (среднее значение и стандартное отклонение)

В рандомизированном двойном слепом исследовании больных с остеоартрозом коленных суставов (n=171) одна группа получала Артродарин® (диацереин) по 50 мг дважды в день, а другая Пироксикам по 10 мг дважды в день в течение 16-ти недель. Велось последующее 8-недельное наблюдение за пациентами, не получавшими лечение.

У больных с ОА коленных суставов, получавших Артродарин® (диацереин), было отмечено до 70% снижение боли. В отличие от Пироксикама, у пациентов, получавших Артродарин® (диацереин), отмечался выраженный эффект последствия препарата и лучший профиль безопасности.<sup>10</sup>

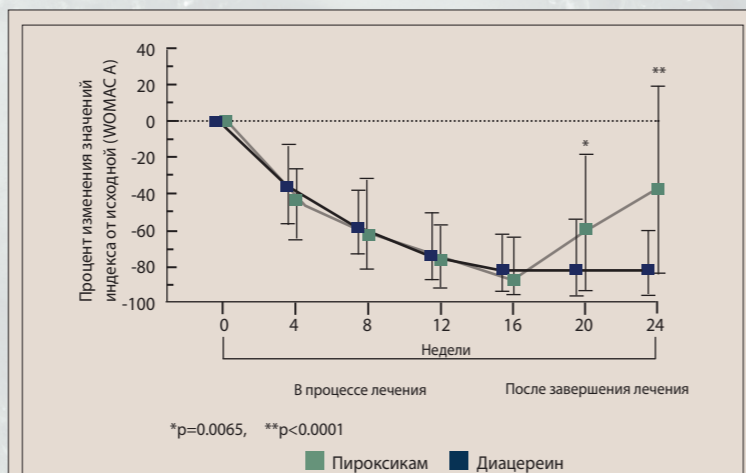


Рисунок 4: Процент изменения значений индекса боли (WOMAC A) от исходной (анализ всех больных)

В процессе лечения Артродарин® показывает сравнимую эффективность с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). После прекращения лечения выраженный симптоматический эффект препарата Артродарин® сохраняется стабильным в течение некоторого времени, демонстрируя тем самым эффект последствия.<sup>10</sup>

Артродарин® обладает структурно-модифицирующим действием.

Исследование ECHODIAN проводилось с целью изучения способности Артродарина® (диацереина) замедлять прогрессирующее сужение ширины суставной щели у пациентов с ОА тазобедренных суставов на протяжении 3-х летнего периода.<sup>11</sup>

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании больных с первичным коксартрозом (n=507) одна группа получала Артродарин® (диацереин) (по 50 мг дважды в день), другая плацебо.

Рентгенологическая прогрессия сужения суставной щели не менее чем на 0,5 мм была реже и проявлялась в более поздние сроки при лечении Артродарином® (диацереином), чем плацебо. Различие между группами проявлялось по мере увеличения длительности приема препарата и на исходе 3-го года исследования было наиболее значимым (все пациенты, включенные в исследование: 50,7% vs 60,4% пациентов; p=0,036).

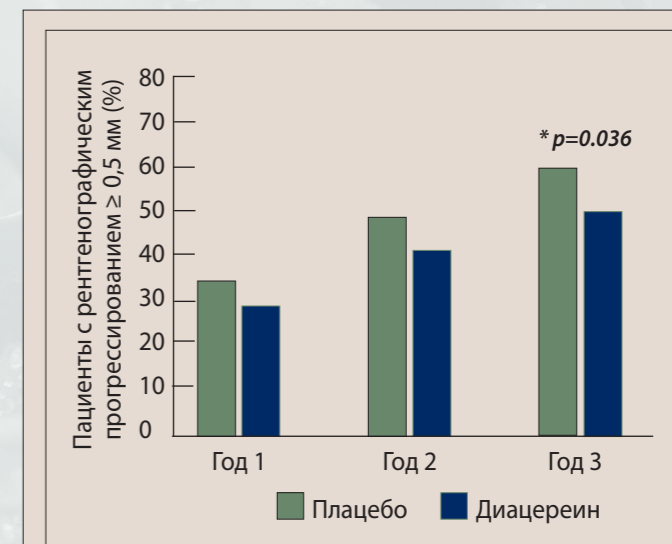
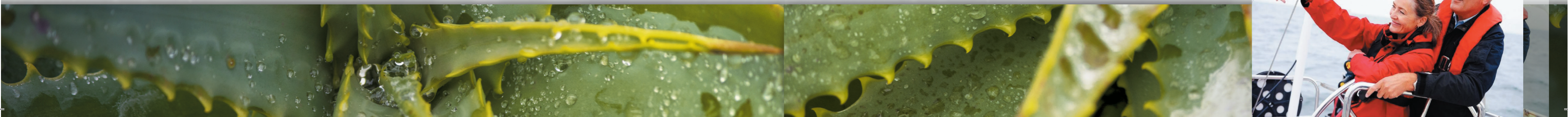


Рисунок 5: Рентгенологическая прогрессия у всех пациентов, включенных в исследование

Структурно-модифицирующий эффект препарата Артродарин® и его способность замедлять прогрессирующее сужение ширины суставной щели были изучены в долгосрочном клиническом исследовании пациентов с первичным коксартрозом.<sup>11</sup>



# Надлежащий уровень безопасности

## Отличная гастродуоденальная переносимость

Артродарин® (диацереин) не ингибирует синтез простагландинов и тем самым не вызывает серьезных гастродуоденальных осложнений, возникающих на фоне НПВП.

Гастроинтестинальная безопасность Артродарина® (диацереина) была подтверждена клинически. В течение 4-х недель пациенты с ОА коленных и тазобедренных суставов (n=20) с исходной здоровой слизистой желудка, подтвержденной эндоскопическими исследованиями, получали Артродарин® (диацереин) (по 50 мг дважды в день) или Напроксен (суточная доза 250 мг).<sup>12</sup>

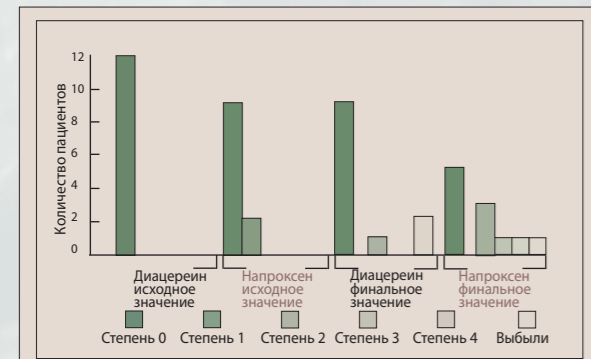


Рисунок 6: Повреждения желудка у пациентов с исходно здоровой слизистой после 4-х недельного курса лечения Артродарином® (диацереином) или Напроксеном

Результаты последующего эндоскопического исследования показали достоверную разницу в пользу Артродарина® (диацереина) относительно возникновения гастродуоденальных осложнений ( $p < 0,05$ ).

**Артродарин® имеет высокий уровень безопасности и хорошо переносится даже при длительном курсе лечения.<sup>11</sup>**

## Артродарин® включен в международные рекомендации лечения остеоартроза (ОА):

- Рекомендован EULAR (Европейская Антиревматическая Лига) для лечения ОА коленных суставов.<sup>13</sup>
- Рекомендован EULAR (Европейская Антиревматическая Лига) для лечения ОА тазобедренных суставов.<sup>14</sup>
- Рекомендован OARSI (Международное научно-исследовательское общество по проблемам остеоартроза) для лечения ОА коленных и тазобедренных суставов.<sup>15</sup>
- Рекомендован ESCEO (Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза) для симптоматического лечения ОА.<sup>16</sup>
- Кохрановским обзором (Cochrane Review) Артродарин® (диацереину) присвоен «ЗОЛОТОЙ» уровень доказательности.<sup>17</sup>

### Артродарин®

Регистрационный номер: ЛСР-005403/08

#### Состав:

1 капсула содержит: активные вещества: диацереин - 50 мг; вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 214,3 мг, кроскармеллоза натрия - 11,5 мг, повидон - 11,5 мг, кремния диоксид коллоидный - 11,5 мг, магния стеарат - 1,2 мг. Состав оболочки: желатин - 74,73918 мг, индигокармин - 0,4106 мг, железа оксид желтый - 0,00272 мг, титана диоксид - 2,8475 мг.

#### Фармакологические свойства

##### Фармакодинамика

Диацереин ингибирует синтез и активность интерлейкина-1 (ИЛ-1), который играет важную роль в развитии воспаления, дегенерации и последующем разрушении хряща при остеоартрозе. Кроме того, диацереин ингибирует действие других цитокинов, вызывающих воспаление, включая ИЛ-6, ФНО-α. Диацереин также замедляет образование металлопротеиназ (коллагеназа, эластаза), которые участвуют в процессе повреждения хрящевой ткани. При длительном применении диацереин стимулирует синтез протеогликанов и не влияет на синтез простагландинов.

##### Фармакокинетика

После приема внутрь диацереин быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и полностью деацетилируется до реина. Одновременный прием препарата с пищей увеличивает биодоступность на 25%. Максимальная концентрация (С<sub>max</sub>) реина в плазме достигается через 144 минуты. Период полувыведения из плазмы составляет 255 минут.

Связь реина с альбумином практически 100%. При однократном приеме 50 мг С<sub>max</sub> достигает 3,15 мкг/л. При многократном приеме препарата С<sub>max</sub> повышается в связи с кумуляцией препарата. Реин выводится почками в неизменном виде (20%) и в виде глюкуроида (60%) и сульфата (20%). Реин проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры.

##### Показания к применению

Симптоматическое лечение остеоартроза тазобедренных и коленных суставов при отсутствии необходимости достижения быстрого эффекта.

##### Противопоказания

Индивидуальная непереносимость к компонентам препарата или высокая чувствительность к аннтрахиноновым препаратам (например, слабительным средствам). Дефицит лактозы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона). Непроходимость кишечника или псевдообструкция. Абдоминальный болевой синдром неопределенной этиологии. Текущие заболевания печени и/или заболевания печени в анамнезе. Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин) и заболевания почек в анамнезе.

Детский возраст (до 18 лет).

Беременность и период грудного вскармливания.

##### Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Назначение Артродарина® должно выполнять специалист с опытом лечения остеоартроза (остеоартроза). Стандартный прием по 1 капсуле 2 раза в день (утром и вечером, после еды). Поскольку у некоторых пациентов может развиваться жидкий стул или диарея, рекомендуется начинать прием Артродарина® по 50 мг 1 раз в день с вечерним приемом пищи в течение первых 2-4 недель. Затем возможно применение по 50 мг 2 раза в день с пищей: первый раз с утренним приемом пищи, второй - с вечерним приемом пищи. Капсулы следует проглатывать целиком, не открывая их, и запивать стаканом воды.

##### Пожилые пациенты

Поскольку пациенты пожилого возраста более уязвимы для осложнений, связанных с острой диареей, не рекомендуется назначать Артродарин® пациентам в возрасте старше 65 лет с диареей в анамнезе.

Не требуется никакого изменения дозировки при лечении Артродарином® пациентов старшего возраста.

Однако следует проявлять осторожность. В случае возникновения диареи, необходимо прекратить лечение и проконсультироваться с Вашим лечащим врачом.

Эффект от лечения следует ожидать через 2-4 недели. Артродарин® принимается непрерывно длительно или курсами продолжительностью не менее 4 месяцев.

##### Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) доза препарата должна быть снижена в два раза до 50 мг (1 капсула) в сутки.

##### Побочное действие

При повышенной чувствительности к компонентам препарата могут отмечаться аллергические реакции различной степени.

В процессе лечения может иметь место интенсивное окрашивание мочи от желтого до коричневого цвета (в зависимости от pH), что не требует снижения дозы (отмены) препарата.

Наиболее часто сообщается о нарушениях желудочно-кишечного тракта, включая диарею, абдоминальные боли, учащенное опорожнение кишечника и метеоризм. Как правило, при продолжении лечения эти явления ослабевают. Выявлены случаи развития тяжелой диареи с обезвоживанием и нарушением водно-электролитного баланса.

В отличие от НПВП диацереин не вызывает язв желудочно-кишечного тракта.

В ходе пострегистрационного мониторинга были выявлены случаи острого поражения печени, включая повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови при приеме диацереина. Большинство из них наблюдалось в период первых месяцев лечения. Необходимо выполнять контроль лабораторных и клинических проявлений поражения печени у пациентов (см. раздел «Особые указания»).

В редких случаях сообщалось о возникновении зуд, сыпи и жжения (зудящая, красная сыпь).

### Передозировка

При передозировке возможна диарея, слабость. В случае передозировки или случайного приема лекарств детьми необходимо обратиться к врачу. Лечение симптоматическое.

### Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Артродарин® не рекомендуется принимать вместе с веществами, оказывающими влияние на качество содержимого кишечника и скорость его опорожнения (например, большое количество клетчатки). Антациды уменьшают абсорбцию препарата. При одновременном приеме с антибиотиками или химиотерапевтическими препаратами, взаимодействующими с микрофлорой кишечника, может повыситься частота нежелательных явлений со стороны кишечника. Диацереин может вызвать развитие диареи и гипокальциемии. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с диуретиками (петлевыми и тiazидными) и/или сердечными гликозидами (дигоксином, дигитоксеном) в связи с повышением риска развития аритмии (см. раздел «Особые указания»).

### Особые указания

Продолжительность лечения в зависимости от достигнутого результата может быть длительной. В период, предшествующий развитию терапевтического эффекта, Артродарин® можно принимать одновременно с анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами. Необходим периодический контроль показателей крови, печеночных ферментов, мочи. При ухудшении функции почек врач должен снизить дозу препарата. Не рекомендуется применение диацереина при быстропрогрессирующем остеоартрозе тазобедренного и коленного суставов вследствие медленного развития клинического эффекта лекарственного средства.

### Диарея

Прием диацереина часто приводит к развитию диареи (см. раздел «Побочное действие»), что может вызвать обезвоживание и гипокальциемия. При развитии диареи следует прекратить прием препарата и немедленно связаться с врачом, чтобы обсудить альтернативное лечение.

Необходимо проявлять осторожность, если пациент одновременно получает диуретики, так как могут развиться обезвоживание и гипокальциемия. Особую осторожность следует соблюдать при гипокальциемии у пациентов, получавших сердечные гликозиды (дигоксин, дигитоксин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Следует избегать одновременного применения слабительных лекарственных средств.

### Гепатотоксичность

В ходе пострегистрационного мониторинга были выявлены случаи повышения активности печеночных ферментов в сыворотке крови и симптоматическое острое поражение печени (см. раздел «Побочное действие»). Перед началом лечения пациента следует опросить о присутствующих, текущих и имеющихся в анамнезе заболеваниях печени, провести обследование для выявления нарушений функционального состояния печени. Заболевания печени являются противопоказанием к применению диацереина (см. раздел «Противопоказания»).

Необходимо выполнять контроль лабораторных и клинических проявлений поражения печени, соблюдать меры предосторожности при одновременном применении с другими лекарственными средствами с характерным риском развития гепатотоксических реакций. Пациентам следует рекомендовать ограничить потребление алкоголя во время применения диацереина. Лечение препаратом диацереина необходимо прекратить, если выявлено повышение активности печеночных ферментов или подозревается развитие симптомов поражения печени. Пациента следует проинформировать о признаках и симптомах гепатотоксичности и рекомендовать немедленно обратиться к врачу в случае появления подозрения на развитие симптомов поражения печени.

### Форма выпуска

Капсулы 50 мг.

### Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше +25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности.

### Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

### Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, и производитель

Произведено TRB Фарма С.А., Пиказа 939 (1427), Бунос-Айрес, Аргентина для TRB ХИМЕДИКА Интернешнл С.А., ул. Михель-Серве 12, д/я 352, CH-1211, Женева, Швейцария

Тел: +41 22 703 49 00

Факс: +41 22 703 49 01

Имейл: info@trbmedica.com

www.trbmedica.com

Имейл: info@trbmedica.com

www.trbmedica.com

### Организация, принимающая претензии потребителей

Представительство компании «ТРБ Химедика Интернешнл С.А. (Швейцария)», 107065, Москва, ул. Алтайская, д. 5

### Литература

- 1 Martel-Pelletier J et al. J Rheumatol 1998; 25: 753-762
- 2 Moore AR et al. Osteoarthritis Cartilage 1998; 6(1): 19-23
- 3 Yaron M et al. Osteoarthritis Cartilage 1999; 7(3): 272-280
- 4 Domagala F et al. Biorheology 2006; 43: 577-587
- 5 Mendes AF et al. Pharmacol Toxicol 2002; 91: 22-28
- 6 Moldovan F et al. Osteoarthritis Cartilage 2000; 8: 186-196
- 7 Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Ther Adv Musculoskel Dis 2010; 2(2): 95-104
- 8 Leeb B. European Musculoskel Rev 2010; 5(1): 23-29
- 9 Pavelka K et al. Arthritis Rheum 2007; 56(12): 4055-4064
- 10 Louthrenoo W et al. Osteoarthritis Cartilage 2007; 15: 605-614
- 11 Dougados M et al. Arthritis Rheum 2001; 44(11): 2539-2547
- 12 Petrillo M et al. Curr Ther Res 1991; 49: 10-15
- 13 Jordan M et al. Ann Rheum Dis 2003; 62: 1145-1155
- 14 Zhang W et al. Ann Rheum Dis 2005; 64: 669-681
- 15 Zhang W et al. Osteoarthritis Cartilage 2010; 18: 476-499
- 16 Bruyere O et al. BMC Musculoskeletal disorders 2008; 9: 65
- 17 Fidelix TSA et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: 1-59

