

Berhard Rintelen, MD¹**Kurt Neumann, MS²****Burkhard F. Leeb, MD¹**

¹Second Department of
Medicine, Lower Austrian
Center for Rheumatology,
Humans Klinikum Stockerau,
Stockerau, Austria

²Executive Information Service
Ltd, Vienna, Austria

Ключові слова: метааналіз,
діацереїн, остеоартроз.

МЕТААНАЛІЗ КОНТРОЛЬОВАНИХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЗАСТОСУВАННЯ ДІАЦЕРЕЇНУ У ЛІКУВАННІ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ*

Резюме. Систематичний метааналіз рандомізованих контрольованих клінічних досліджень діацереїну проводили для отримання доказово доведеного обґрунтування його симптоматичної ефективності при лікуванні пацієнтів із остеоартрозом (ОА).

За допомогою електронних баз даних визначали рандомізовані контрольовані клінічні дослідження з вивчення діацереїну. Також проводили ручний пошук літератури, резюме та стендових доповідей. Неопубліковані заключні звіти досліджень були отримані від виробника. Для огляду відбирали лише дослідження, проведені у пацієнтів з ОА колінних та/чи кульшових суглобів. Якість включення в дослідження, якість вимірювання та отримання даних оцінювали два незалежні оглядачі. Аналізовані параметри охоплювали біль, функцію, використання супутньої терапії, загальну ефективність і рівень безпеки за оцінкою пацієнтів і дослідників. Проаналізували такі специфічні періоди досліджень, як період активної терапії та спостереження по закінченні лікування (при його наявності). Статистичний аналіз проводили за принципом мотивації до лікування та з використанням загальноприйнятих методик обробки отриманих даних.

Виявлено 23 дослідження, 19 з яких були включені до метааналізу. Діацереїн мав достовірні переваги над плацебо протягом періоду активного лікування (показник шкали Glass — 1,50; 95% довірчий інтервал (ДІ) становив 0,80–2,20). Однакову ефективність протягом періоду активного лікування мали як діацереїн, так і нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП); проте на відміну від НПЗП застосування діацереїну зумовило віддалений ефект, що тривав протягом 3 міс після припинення лікування, з достовірним помірним анальгезивним ефектом (показник шкали Glass — 2,06; 95% ДІ становив 0,66–3,46). За оцінкою переносимості виявлено відсутність різниці між діацереїном та НПЗП, хоча застосування останніх спричинило більш серйозні побічні явища.

Цей систематичний метааналіз надає доказову базу симптоматичної ефективності діацереїну при лікуванні пацієнтів із ОА колінних і кульшових суглобів із прийнятним профілем переносимості.

ВСТУП

ОА — найчастіше ураження синовіальних суглобів у західних популяціях (Jordan K.M. et al., 2003), з переважним ураженням великих суглобів, а саме колінних та кульшових. Клінічні прояви полягають у наявності нестійкого больового синдрому у суглобі, припухлості, скутості та втраті чи обмеженні об'єму рухів. Основні завдання лікування ОА — зменшення вираженості симптомів та поліпшення функції. Серед інших завдань можна назвати зменшення чи затримку прогресування структурних змін та відстрочення чи навіть уникнення протезування ураженого суглоба.

Терапевтичні заходи складаються з нефармакологічних (навчання пацієнта і проведення лікувальної фізкультури), фармакологічних (застосування анальгетиків, нестероїдних протизапальних препаратів — НПЗП

та симптоматичних повільнодіючих препаратів при ОА — СИПДПОА) і, зрештою, хірургічного лікування (ортопедична хірургія — заміна суглоба) (Hochberg M.C. et al., 1995a, b; Dyer E., Heflin M.T., 2005).

Препарати, що належать до групи СИПДПОА, викликають підвищений інтерес, оскільки деякі з них виявили не лише симптоматичну ефективність, а й вплив на зменшення деградації хряща при ОА (Dougados M. et al., 2001; Reginster J.Y. et al., 2001) з прийнятним профілем безпеки. У цих препаратів повільний початок розвитку ефекту та пролонгований залишковий ефект у разі припинення лікування (Lequesne M. et al., 1994). Проте їх ефективність та безпека мають бути доведені шляхом проведення рандомізованих контрольованих клінічних досліджень при тривалому періоді спостереження у достатньо великій кількості пацієнтів. Крім того, виходячи з визначення СИПДПОА, віддалений ефект цієї групи препаратів має бути оцінений протягом певного періоду після припинення лікування. Майже всі виконані клінічні дослідження, що вивчають

*Arch. Intern. Med. (2006) A Meta-analysis of Controlled Clinical Studies With Diacerein in the Treatment of Osteoarthritis, Vol. 166: 1899–1906. Переклад О.П. Борткевича, Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска». Публікацію надано «Галицьким Фондом».

СИПДПОА в аспекті статичної обробки, розглядають як неприйнятні для можливості отримання безсумнівних висновків у зв'язку з невеликою кількістю включених пацієнтів.

Нами проведено метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень діацереїну — СИПДПОА з властивостями інгібування інтерлейкіну (ІЛ)-1 β при ОА з метою надання доказової бази його потенційної ефективності в умовах нестачі достатньої кількості великих мультицентрових рандомізованих контрольованих клінічних досліджень. Метааналітична методика — визнаний спосіб усвідомлення потенційних терапевтичних можливостей сполуки шляхом аналізу об'єднаних даних з декількох незалежних рандомізованих контрольованих клінічних досліджень.

Мета цього систематичного метааналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень діацереїну — порівняння ефективності та безпеки діацереїну з плацебо чи активним лікуванням пацієнтів з ОА колінних та/чи кульшових суглобів. У дослідженні проаналізовано два періоди: фаза активного лікування і період спостереження після припинення лікування.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пошук літератури

Проведено пошук джерел літератури щодо рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, опублікованих у 1985–2004 рр. В електронних базах даних (PubMed, MEDLINE, EMBASE, Google, Yahoo, та AltaVista) проводили пошук з використанням таких термінів — diacerein, diacerein, diacetylrhein, та rhein. Здійснено пошук публікацій, доповідей та резюме в останніх ревматологічних журналах та персональних файлах. Крім того, виробником було надано повний перелік резюме, стендових доповідей, публікацій та копій неопублікованих звітів з клінічних досліджень.

Відбір

Відбирали клінічні дослідження, що включали пацієнтів з ОА колінного чи кульшового суглоба. Для однорідності аналізу враховували наявність рандомізованого контрольованого дизайну, якщо порівнюване лікування і отримання даних вказувалось у прийнятих одиницях виміру. Аналізували дослідження, проведені у Німеччині, Франції та Великобританії.

Перед початком дослідження оглядачі (B.R. та B.F.L.) проходили офіційне навчання з методики огляду та з валідизованої шкали Jadad — JW (Jadad A.R. et al., 1966), проведене статистом (N.K.). Кожне відібране дослідження незалежно оцінювали обидва оглядачі в умовах відсутності вказівок на авторів, дати публікації та журнали, в яких вони були опубліковані. Дослідження, що дублювалися, визначали на основі схожості дизайну, кількості пацієнтів, отриманих результатах, з них відбирали лише публікації з найбільшою кількістю отриманих результатів. Ми не контактували з авторами, оскільки нещодавно проведені дослідження містили всі необхідні дані, а проведені раніше — занадто старі для виправлення неопрацьованих даних.

Оцінка якості та обробка даних

Детальний проспективний статистичний план аналізу було розроблено у закритих умовах з використанням загальноприйнятих стандартів для отриманих результатів (Armitage P., Berry G., 1991; The European agency for evaluation of medical products, 2002). Методологічну якість рандомізованих контрольованих клінічних досліджень оцінювали за валідизованою шкалою JW. Для визначення якості дизайну/звіту дослідження використовували цифровий показник між 0 та 5 (0 — найслабший, 5 — найсильніший) і проводили розрахунок відповідно до 7 пунктів (табл. 1). Для оцінки можливості упередження оцінювали методики рандомізації, приховування розподілу, ступеня закритості дослідження для дослідників і пацієнтів, оцінювання вибування і виведення, мотивації до лікування.

Таблиця 1

Розрахунок показника JW

• Чи було дослідження описане як рандомізоване (це включає такі терміни, як «випадковий», «випадково» чи «рандомізація»)?	0/1
• Чи було використано методику для створення послідовності описаної рандомізації і чи була вона прийнятною (наприклад таблиці рандомізаційних номерів і комп'ютерна обробка)?	0/1
• Чи було дослідження описане як подвійне сліпе?	0/1
• Чи був описаний метод подвійного «засліплення» і чи був він прийнятний (ідентичне плацебо, активне плацебо чи макет)?	0/1
• Чи є описання виключення та виведення?	0/1
Відрахування 1 бала, якщо метод, використаний для створення послідовності рандомізації, був описаний або якщо він був неприйнятний (наприклад пацієнти були розділені альтернативно чи відповідно до дати народження або номера історії хвороби)	0/–1
Відрахування 1 бала, якщо дослідження було описане як подвійне сліпе, але методика «засліплення» була непринятною (наприклад при порівнянні таблеток або ін'єкцій без подвійного макета)	0/–1

Доступність неопублікованих звітів, які становлять найчастішу причину упередження публікації у нашій практиці, також вносили у аналіз.

Ми оцінювали також такі параметри:

- Тривалість першого активного періоду лікування після рандомізації (у місяцях).
- Тривалість періоду спостереження після проведеного лікування (у місяцях).
- Рік публікації чи внутрішнього звіту з дослідження.
- Тип публікації, розподілений за категорією як публікації у науковому журналі, доповіді конгресу, та/чи детальний внутрішній звіт, що був використаний для цього метааналізу.
- Тип дослідження, розподілений за категорією як рандомізоване, плацебо-контрольоване або препарат-контрольоване.
- Комплектація пацієнтів для груп лікування.
- Наявність результатів мотивації до лікування.

Головні оцінювані показники — біль (у більшості оцінювали з використанням 100 мм візуальної аналогової шкали — ВАШ) та функціональна спроможність (Western Ontario and McMaster University Index — WOMAC), індекс Лекена та інші схожі показники (Bellamy N. et al., 1988)); додатково враховували супутню терапію, споживання анальгетиків або НПЗП, загальну оцінку ефективності (суб'єктивна

оцінка пацієнтом і дослідником) та загальну оцінку безпеки пацієнтом та дослідником. Нульовою гіпотезою було те, що діацереїн розглядали як аналог до кожної з груп порівняння за цими п'ятьма змінними. Відбір даних проводили індивідуально оглядачі та перевіряв статист.

Статистичний аналіз

Показник Glass (стандартизована середня різниця — n -wtd) розраховували для змінних показників дослідження і коригували з використанням прямих методів для відхилень у групах незначної кількості. Для статистичної оцінки використовували зворотний нормальний метод ($p < 0,05$) об'єднаних результатів з використанням точних вагомих технік. Результати були оцінені на стійкість (аналіз чутливості) на основі 2 різних методик для показників n -wtd. Первинним методом для прийняття рішення було проспективне визначення на основі значення JW. Контроль глобального ризику альфа (перший тип помилки) проводили за допомогою методики Бонферроні — Хольма. Статистичний аналіз базувався на принципі мотивацій до лікування, а за наявності у дослідженні результатів за протоколом та результатів мотивації до лікування використовували останні.

Усі дослідження оцінювали за гомогенністю первинних змінних показників на початку дослідження. Ми спиралися на об'єднані дані, отримані в ході зворотної нормальної методики (оскільки кількість можливих коваріабельних критеріїв була дуже незначною), уникаючи використання більш фальсифікованої статистичної моделі. Системного тестування на гетерогенність не проводили, оскільки для цього не існує визнаних методів. Визначення гетерогенності здійснювали на основі двосторонньої оцінки 95% довірчих інтервалів (ДІ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було виявлено 23 рандомізовані контрольовані клінічні дослідження (20 опубліковані як повні статті, резюме чи доповіді та 3 неопубліковані), що відповідали всім критеріям включення (схема). Серед них: 2 дослідження (Chantre P. et al., 2000; Leblan D. et al., 2000) повторювались, тому вибрали лише 1 (Chantre P. et al., 2000), яке більше відповідало відбору даних. Одне дослідження (Volten W., 1994) було виключене у зв'язку із суттєвими методологічними проблемами, інше (Villani P., Bouvenot G., 1998) було виключене, оскільки не містило потрібних результатів щодо діацереїну. Четверте дослідження (Bogliolo A. et al., 1991) виключили у зв'язку зі звітом лише за змінами, оціненими у стаціонарі. Таким чином, в метааналіз 19 досліджень включили 2637 пацієнтів (1328 пацієнтів, які отримували діацереїн та 1309 пацієнтів у групах порівняння) (див. табл. 1). Серед них 8 (42%) були плацебо-контрольовані та 11 (58%) були активно (переважно НПЗП) контрольовані; 42% даних досліджень проводили серед пацієнтів з ОА колінних суглобів, 11% у пацієнтів з ОА кульшових суглобів та 47% — серед пацієнтів з обома локалізаціями ОА. Дані за періодом спостереження після припинення лікування були доступні лише у 11 (58%) із 19 досліджень; цей період тривав 1 міс (5 досліджень), 2 міс (4 дослідження) або 3 міс

(2 дослідження). Деталі щодо дизайну дослідження, характеристик пацієнтів, втручання, тривалості лікування, тривалості періоду спостереження, аналізу показників та показника JW наведені на схемі.

Схема

Відбір клінічних досліджень для включення в метааналіз

23 потенційно прийнятні рандомізовані контрольовані клінічні дослідження виявлено та відібрано для перевірки	0 рандомізованих клінічних досліджень виключено
23 рандомізовані клінічні дослідження відібрано для більш детальної перевірки	0 рандомізованих клінічних досліджень виключено
23 потенційно прийнятні рандомізовані контрольовані дослідження включено у метааналіз	4 рандомізовані контрольовані клінічні дослідження виключено з метааналізу у зв'язку з такими причинами: — дослідження 11 та 12 повторювались, залишили лише дослідження 12 — дослідження 13 мало важливі методологічні проблеми — дослідження 14 не містило даних щодо діацереїну — дослідження 15 мало обмежені дані
19 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень включено у метааналіз	0 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень виключено
19 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень з прийнятною за результатами інформацією включено	

Міжвидова достовірність для цих 19 відібраних досліджень показала ідентичні результати за показниками JW у 16 дослідженнях та різницю лише в один бал у 3 дослідженнях, таким чином, визначально важливим є ступінь стійкості. Середній показник JW становив 3,2 бали (табл. 2), що свідчило про повну (вище середньої) якість рандомізованих клінічних досліджень за оцінкою двох оглядачів з високим ступенем відповідності.

Показники JW та шкали n -wtd (95% ДІ) наведені в табл. 3.

Перевищення показника n -wtd більше ніж на 0,8 розглядається переважно як клінічно виправдане.

Ефективність діацереїну щодо болю

Наприкінці активного періоду лікування діацереїном порівняно з плацебо як оцінка ефективності діацереїну щодо болю JW=1,50 (95% ДІ 0,80–2,20) та за показником n -wtd=1,31 (95% ДІ 0,49–2,14) (рис. 1а). Обидві методики свідчили про статистично достовірну перевагу діацереїну над плацебо за однаковий період.

Наприкінці спостереження без активного лікування для визначення ефективності діацереїну щодо болю JW=2,67 (95% ДІ 1,27–4,07), тоді як n -wtd=2,71 (95% ДІ 1,32–4,10). У цей період ефективність діацереїну була достовірно вищою, ніж плацебо, що свідчить про наявність віддаленого ефекту після терапії.

Дослідження, включені в метааналіз

№ з/п	Джерело	Дизайн	Кількість пацієнтів/ середній вік ±СВ, років	Критерій включення	Контроль	Тривалість лікування, міс	Тривалість періоду спостереження, міс	Аналізовані показники	МЛ	JW
1	Peletier J.P. et al., 2000	МЦ, Р, ПС, ПЛК	484 (382 ж)/ 64,5±8,65	Вік 40–80, ОА КС (ACR); біль≥35 (ВАШ), KL I–III	Плацебо	4	НВ	БПР (ВАШ), WOMAC (А,В,С), СТ, ЗЕ, ЗБ, ПЯ	Є	5
2	Lequesne M. et al., 1998	МЦ, Р, ПС, ПЛК	183 (123 ж)/ 61,5±10,9	Вік 30–80, EULAR критерії для ОА КС та КшС, біль≥30 (ВАШ)	Плацебо	6	2	БПР, ІЛ, СТ, ЗЕ, ЗБ, ПЯ	Є	3
3	Tang F.L. et al., 2004	МЦ, Р, ПС, ПМ	223 (183 ж)/ 59,8±8,18	Вік 40–65, ОА КС (ACR) біль≥40 (ВАШ), KL I–III	НПЗП	3	1	БПР, WOMAC (С), ВСІ, СТ, ЗЕ, ЗБ, ПЯ	Є	5
4	Louthrenoo W. et al., 2004	МЦ, Р, ПС, ПМ	171 (146 ж)/ 54±7,0	Вік 40–65, ОА КС (ACR) біль≥40 (ВАШ), на 2 розд. WOMAC А, KL I–III	НПЗП	4	2	Біль (WOMAC А), WOMAC В, С, загальн. СТ, ЗЕ, ЗБ, ПЯ	Є	3
5	Dougados M. et al., 2001	МЦ, Р, ПС, ПЛК	507 (304 ж)/ 62,5±6,8	Вік 50–75, ВСЩ 1–3 (ВАШ), біль у КшС, ІЛ 3–12 балів	Плацебо	36	НВ	ВСЩ, ІЛ, біль.	Є	5
6	Nguyen M. et al., 1994	МЦ, Р, ПЛК та НПЗП контр.,	288 (164 ж)/ 62,5±10,5	ОА КшС (ІЛ, АCR), KL I–III, біль≥40 (ВАШ)	Плацебо, НПЗП	2	НВ	БПР, ІЛ, СТ, ЗБ, ЗЕ, ПЯ	Є	4,5
7	Mantia C.A., 1987	Р, ПС,	38 (20 ж)/60,5	Болісний КС та КшС при ОА (KL II–III)	НПЗП	3	1	Біль, МС, ПЯ	Відс.	3
8	Portioli I.A., 1987	МЦ, Р, ПС	69 (61 ж)/61	Вік 18–75, болісний КС та КшС при ОА, KL II–III болісний КС та КшС	НПЗП	3	1	Біль, ФС, СТ, ЗБ, ЗЕ, ПЯ	Відс.	3,5
9	Mordini M. et al., 1986	Р, ПС	30 (без деталей)	Вік 18–75, KL II–III болісний КС та КшС	НПЗП	2	1	Біль, ФС, СТ, ЗБ, ПЯ	Відс.	2
10	Mattara L., 1985	МЦ, Р, ПС	32 (без деталей)	Вік 18–75, KL II–III болісний КС та КшС	НПЗП	3	1	БПАР, БППР, БПН, ФС, СТ, ПЯ	Відс.	2
11	Pietrogrande V. et al., 1985	Р, ОС	50 (29 ж) 61,1	Вік 18–70, KL II ОА КС	НПЗП	1	НВ	Біль, ФС, МС, ЗЕ, ПЯ	Відс.	0
12	Fioravanti A., Marcolongo R., 1985	Р, ПС	30 (21 ж)/52,3	НВ	НПЗП	2	2	Біль, ФС, ПЯ	Відс.	2
13	Marcolongo R. et al., 1988	Р, ПС	95 (75 ж)/57,8	Вік 38–75, ОА КС чи КшС	НПЗП	2	2	СБ, НБ, БПАР, БППР, МС, ЗЕ, ПЯ	Відс.	0
14	Pham T. et al., 2004	Проспективне, МЦ, Р, ПС, ПЛК	301 (207 ж)/ 64,7	ОА КС (ACR)	Плацебо, NRD101 – складова гіалуронової кислоти.	12	НВ	Біль, ІЛ, СТ, ЗЕ, ПЯ	Є	4
17	Schulitz K.P., 1994	Р, ПС, ПЛК	80 (13 ж)/ 47,5±13,3	Вік 18–75, активний ОА КС	Плацебо	3	НВ	Біль, ІЛ, ІШ, МС, СТ, ЗЕ, ПЯ	Відс.	5
18	Ascheri, 1994	МЦ, Р, ПС, ПЛК	111 (60 ж)/ 55,3±12,3	Вік 18–70, болісний КС, KL II–III, обмежена мобільність, ІЛ≥8	Плацебо	6	НВ	ІЛ, БНТ, БПВ, БПР, СТ, ЗЕ, П, ПЯ	Є	5
19	Chantre et al., 2000	МЦ, Р, ПС	122 (67 ж)/ 61,7	Вік 30–79, болісний ≥50 (ВАШ) ОА КС чи КшС, KL I–III	НР	4	НВ	СБ, ФНС, ІЛ, СТ, ЗЕ, ПЯ	Є	5
21	Fagnani et al., 1998	МЦ, Р, відкриті, прагматичне	207 (149 ж)/ 66,5	ОА КС чи КшС (Ro), що потребує НПЗП або СПДИПОА	Стандартне лікування	6	3	Біль, ІЛ, НПЗП, СТ	Є	1,5
22	Pavelka K. et al., 2005	МЦ, Р, ПС, ПЛК	168 (132 ж)/ 63,5	Вік 40–75, ОА КС з болем (>40 (ВАШ) або >2 показників WOMAC А) KL II–III	Плацебо	3	3	WOMAC (А, В, С, загальний) SF-36, ЗЕ, ХПП, ВСІ, СТ, ПЯ	Є	4

БПАР – біль при активних рухах; БПВ – біль при відпочинку; БПН – біль при навантаженні; БППР – біль при пасивних рухах; БПР – біль при рухах; БПТ – біль при тиску; ВСІ – внутрішньосуглобові інфузії; ВСЩ – висота суглобової щілини; ж – жінки; ЗБ – загальна безпека; ЗЕ – загальна ефективність; ІЛ – індекс Лекена; КС – колінний суглоб; КшС – кульшовий суглоб; МЛ – мотивація до лікування; МС – мобільність суглоба; МЦ – мультицентрове; НБ – нічний біль, НВ – не відомі; ОС – одиночне сліпе; П – переносимість; ПЛК – плацебо-контрольоване; ПМ – подвійний макет; ПС – подвійне сліпе, ПЯ – побічні явища; Р – рандомізоване; СТ – супутня терапія; ФНС – функціональна неспроможність суглобів; ФС – функція суглоба; ХПП – хворобливість при пальпації; АCR – Американська колегія ревматологів (American College of Rheumatology); НР – *Harpagophytum procumbens*; KL – класифікація за Kellgren – Lawrence.

Не відзначено достовірної різниці між діацетреїном та стандартним лікуванням (переважно НПЗП) щодо впливу на біль по закінченні періоду

активного лікування: JW=–0,35 (95% ДІ –1,11...0,41); n-wtd=–0,01 (95% ДІ –0,76...0,74) (рис. 1б). Однак наприкінці спостереження без активного лікування

Загальні результати

Результат	Дизайн дослідження	n-wtd			JW		
		показник	95% ДІ _н	95% ДІ _в	показник	95% ДІ _н	95% ДІ _в
Біль протягом активного лікування	Діацереїн vs плацебо	1,31	0,49	2,14	1,50	0,80	2,20
	Діацереїн vs НПЗП	-0,01	-0,76	0,74	-0,35	-1,11	0,41
Біль протягом періоду спостереження	Діацереїн vs плацебо	2,71	1,32	4,10	2,67	1,27	4,07
	Діацереїн vs НПЗП	2,27	1,42	3,11	2,13	1,32	2,93
Функція протягом активного лікування	Діацереїн vs плацебо	1,08	0,26	1,91	1,49	0,78	2,19
	Діацереїн vs НПЗП	0,73	-0,10	1,55	0,12	-0,68	0,93
Функція протягом періоду спостереження	Діацереїн vs плацебо	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
	Діацереїн vs НПЗП	2,85	1,90	3,81	2,58	1,71	3,45
Супутня терапія при активному лікуванні	Діацереїн vs плацебо	-0,16	-1,28	0,96	0,80	-0,08	1,69
	Діацереїн vs НПЗП	-0,30	-1,31	0,70	-1,03	-2,11	0,06
Супутня терапія в період спостереження	Діацереїн vs плацебо	1,94	0,55	3,33	2,06	0,66	3,46
	Діацереїн vs НПЗП	2,68	1,54	3,82	3,26	1,97	4,55
Загальна ефективність	Діацереїн vs плацебо	1,20	0,38	2,02	1,43	0,73	2,13
	Діацереїн vs НПЗП	2,23	1,43	3,03	1,43	0,62	2,24
Загальна безпека	Діацереїн vs плацебо	-2,16	-2,99	-1,34	-1,51	-2,21	-0,81
	Діацереїн vs НПЗП	-0,55	-1,30	0,20	0,09	-0,66	0,85

ДІ_н – ДІ нижній, ДІ_в – ДІ верхній, НВ – не визначено.

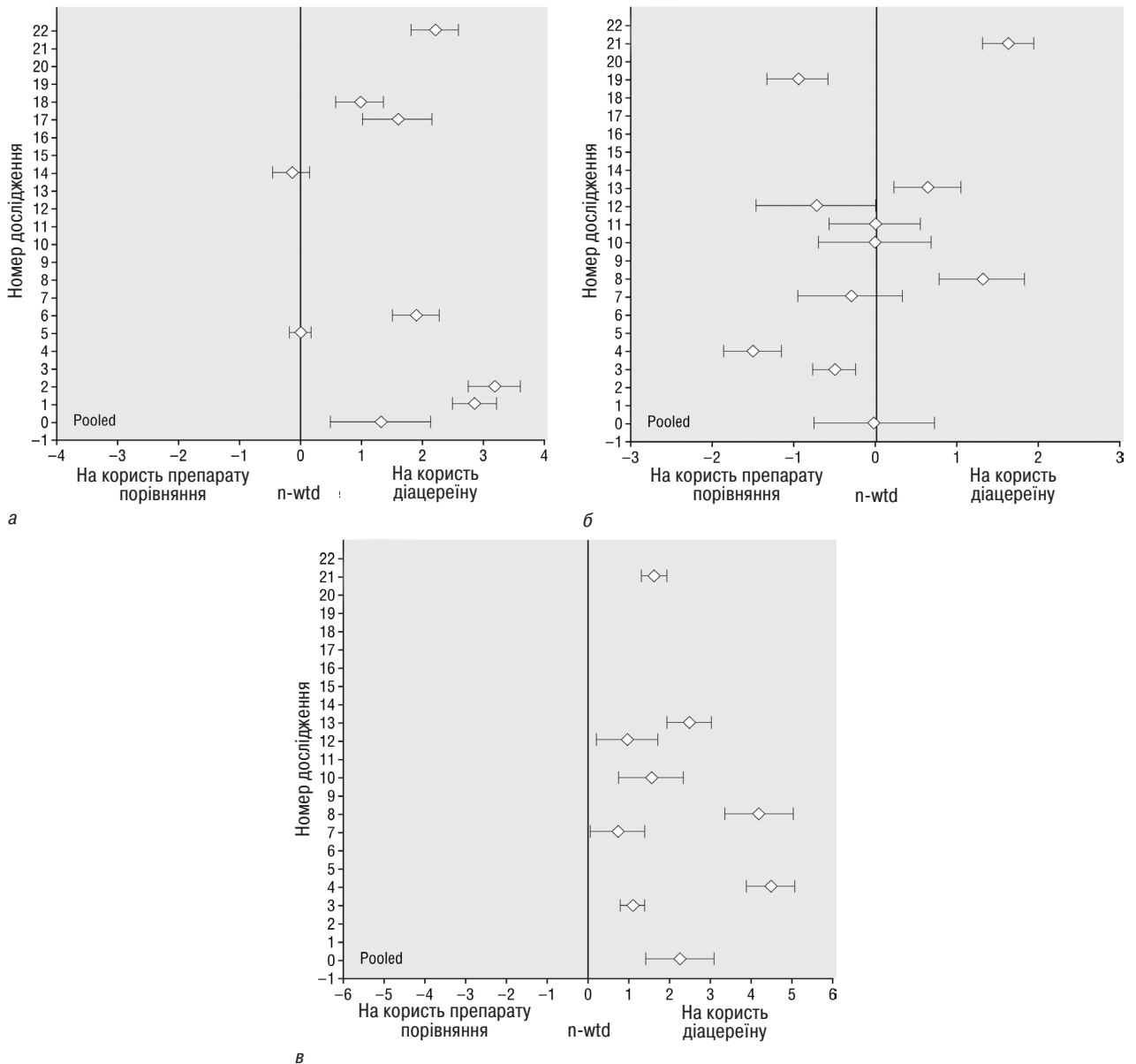
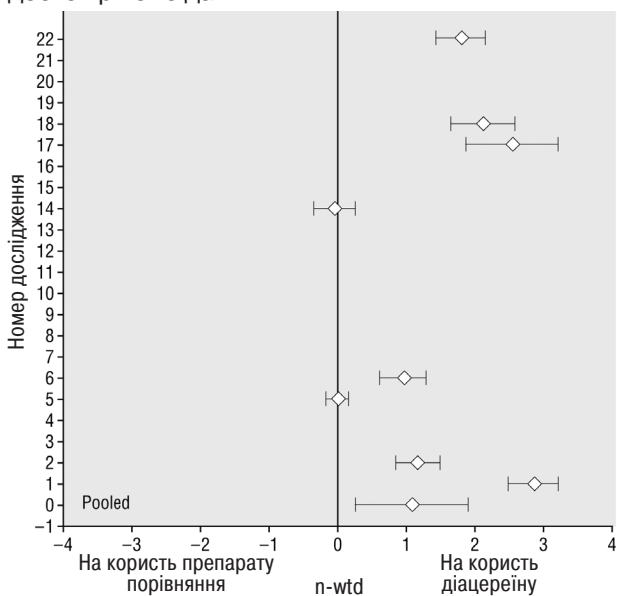


Рис. 1. Біль (зважений по відношенню до розміру вибірки GS) наприкінці активного лікування порівняно з плацебо (а), наприкінці активного лікування порівняно з стандартною терапією (здебільшого НПЗП) (б) та наприкінці періоду без застосування препарату порівняно з стандартною терапією (здебільшого НПЗП) (в). Стрілки, що показують відхилення, відображають 95% ДІ. Для встановлення номера дослідження див. табл. 1.

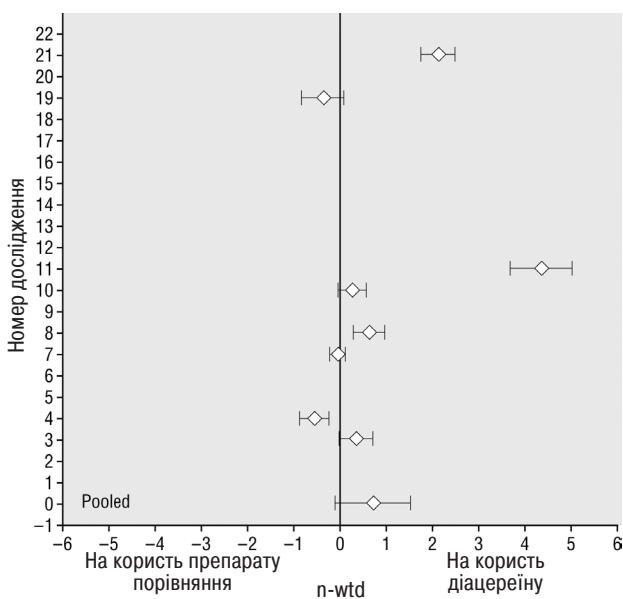
порівняно з активним лікуванням $JW=2,13$ (95% ДІ 1,32–2,93) та $n-wtd=2,27$ (95% ДІ 1,42–3,11) (рис. 1в). У цей період діацереїн діяв достовірно ефективніше від активного лікування, що також свідчить про наявність віддаленого ефекту.

Ефективність діацереїну щодо функції суглобів

Для визначення зміни функціональних порушень наприкінці активного лікування діацереїном порівняно з плацебо показник $JW=1,49$ (95% ДІ 0,78–2,19), тоді як $n-wtd=1,08$ (95% ДІ 0,26–1,91) (рис. 2а), що свідчило про статистично доведену перевагу діацереїну. Порівняння діацереїну з плацебо в кінці спостереження після припинення активного лікування було неможливе у зв'язку з недостовірністю даних.



а



б

Рис. 2. Функціональний статус (зважений по відношенню до розміру виборки GS) наприкінці активного лікування порівняно з плацебо (а), наприкінці активного лікування порівняно з стандартною терапією (здебільшого НПЗП) (б). Стрілки, що показують відхилення, відображають 95% ДІ. Для встановлення номера дослідження див. табл. 1.

Разом показники $JW=0,12$ (95% ДІ $-0,68... 0,93$) та $n-wtd=0,73$ (95% ДІ $-0,10... 1,55$) (рис. 2б) підтвердили однакову ефективність діацереїну та НПЗП щодо функції суглобів. Однак наприкінці спостереження після припинення активного лікування діацереїн мав перевагу над порівнюваними препаратами: $JW=2,58$ (95% ДІ 1,71–3,45) та $n-wtd=2,85$ (95% ДІ 1,90–3,81).

Застосування супутньої терапії

Обидві методики виявили відсутність різниці між плацебо та діацереїном щодо застосування супутніх препаратів протягом активного періоду лікування (див. табл. 3), переважно у зв'язку з виявленою гетерогенністю цього параметра. Наприкінці періоду спостереження без активного лікування діацереїну порівняно з плацебо $JW=2,06$ (95% ДІ 0,66–3,46), відображаючи статистично достовірну перевагу діацереїну. Не виявлено достовірної різниці між діацереїном та НПЗП у потребі використання додаткових анальгетиків протягом періоду активного лікування. Однак наприкінці спостереження без активного лікування відзначали достовірну перевагу діацереїну: $JW=3,26$ (95% ДІ 1,97–4,55).

Рівні загальної ефективності за оцінкою пацієнтів

Інтерпретацію цього параметра слід розглядати з обережністю у зв'язку зі значною гетерогенністю, виявленою в дослідженні. За рівнями загальної ефективності за оцінкою пацієнтів наприкінці періоду активного лікування $JW=1,43$ (95% ДІ 0,73–2,13) для діацереїну порівняно з плацебо, тоді як $n-wtd=1,20$ (95% ДІ 0,38–2,02), що свідчило про перевагу діацереїну над плацебо.

Для рівнів загальної оцінки пацієнтами ефективності наприкінці активного лікування $JW=1,43$ (95% ДІ 0,62–2,24), тоді як $n-wtd=2,23$ (95% ДІ 1,43–3,03) (рис. 2а). Несподівано обидві методики виявили статистично кращі рівні загальної ефективності діацереїну за оцінкою пацієнтів наприкінці активного лікування.

Рівні переносимості за оцінкою пацієнтів

Показники $JW=-1,51$ (95% ДІ $-2,21... -0,81$) та $n-wtd=-2,16$ (95% ДІ $-2,99... -1,34$) для переносимості відображають статистично достовірно нижчу переносимість для діацереїну порівняно з плацебо, тоді як статистично достовірної різниці між діацереїном та НПЗП не виявлено, хоч останні спричинили серйозніші побічні явища.

Підсумовуючи результати переносимості за даними 3-річного клінічного дослідження з метою оцінки хондромодуючого ефекту діацереїну при ОА кульшового суглоба (ECHODIAN) (Dougados M. et al., 2001), можна зробити висновок щодо помірного профілю безпеки діацереїну навіть у разі його тривалого застосування. Серед найчастіших побічних явищ описані незначно виражена діарея, що виникає переважно на початку лікування і припиняється при продовженні терапії. У більшості пацієнтів це не призводило до припинення лікування. В середньому приблизно 39% пацієнтів у групі діацереїну та 12% в групі плацебо відзначили щонайменше одне послаблення стула та/чи

діарею, тоді як 18% пацієнтів у групі діациреїну та 12% у групі плацебо скаржились на біль у животі, 2,7% — припинили лікування у дозі 100 мг/добу діациреїну у зв'язку із діареєю (Dougados M. et al., 2001). Серед інших найбільш частих побічних явищ було клінічно незначне затемнення забарвлення сечі (Dougados M. et al., 2001). Свербіж та шкірне висипання виникали у декількох випадках (Dougados M. et al., 2001), тоді як такі НПЗП-специфічні побічні явища у разі застосування діациреїну, як ураження верхньої частини шлунково-кишкового тракту чи ураження серцево-судинної системи виникали не частіше, ніж у групі плацебо.

Коментарі

Застосування діациреїну в лікуванні пацієнтів із ОА досі залишається досить дискусійним, а іноді навіть суперечливим питанням. Вплив препарату, зумовлений анагонізмом ІЛ-1 β , дозволяє застосовувати його у терапії пацієнтів із ОА не лише для полегшення проявів захворювання, а також як структурномодифікуючий препарат. Результати досліджень, проведених на різних моделях тварин (Mazieres B., Berda L., 1993; Bendele A.M., 1995; Bendele A.M. et al., 1996; Brandt K.D. et al., 1997; Ghosh P. et al., 1998; Smith G.N. Jr. et al., 1999; Douni E. et al., 2004), свідчать про те, що діациреїн стійко стримує втрату хряща при ОА. У людини дані клінічного дослідження ECHODIAN (Dougados M. et al., 2001) продемонстрували зниження швидкості прогресування ОА кульшового суглоба в групі пацієнтів, які лікувалися діациреїном, порівняно з групою плацебо.

Проведений метааналіз надає докази статистично достовірної та клінічно доведеної ефективності діациреїну у зменшенні вираженості болю та функціональної здатності суглобів пацієнтів з ОА кульшових та/чи колінних суглобів. Значна кількість пацієнтів, включених у цей метааналіз, дає підстави для обґрунтованих висновків.

Розглядаючи результати щодо зменшення вираженості болю, необхідно враховувати неможливість повного виключення супутнього прийому анальгетиків протягом періоду дослідження. У більшості клінічних досліджень ацетомінофен, який розглядається як прийнятна модель терапії при помірному ОА (Hochberg M.C. et al., 1995a), був дозволений як супутня терапія у обох групах (діациреїну і плацебо), а кількість препарату, що приймали, фіксувалась пацієнтом у щоденнику. Однак хоч протягом активного періоду лікування середня кількість прийому ацетомінофену була однаковою, його застосування достовірно збільшувалося у період спостереження без активного лікування у групі пацієнтів, які приймали НПЗП, але не в групі діациреїну.

Припускають, що по закінченні лікування препарати групи СІПДПОА зумовлюють віддалений ефект (Lequesne M. et al., 1994). За даними метааналізу виявлено докази у всіх виконаних субаналізах цієї віддаленої ефективності щодо болю та потреби супутньої терапії не лише в індивідуальних клінічних дослідженнях, а й у загальній популяції, і не тільки порівняно з плацебо (Lequesne M. et al., 1998; Pelletier J.P. et al., 2000), а також і при актив-

ному лікуванні, що включало диклофенак натрію (Mantia C.A., 1987; Tang F.L. et al., 2004), теноксикам (Nguyen M. et al., 1994), піроксикам (Pietrogrande V. et al., 1985; Louthrenoo W. et al., 2004) та напроксен (Portioli I.A., 1987). Враховуючи те, що всі відібрані дослідження були контрольовані рандомізовані, з дизайном у паралельних групах, ці висновки відображають позитивний внесок діациреїну в клінічний статус пацієнта з ОА.

Рівні загальної переносимості за оцінкою пацієнтів по закінченні періоду активного лікування свідчать про відсутність статистично достовірної різниці між іншими видами активного лікування та діациреїном. Однак, як і очікувалось, достовірно гіршу переносимість діациреїну відзначено у порівнянні з плацебо.

Рівень ризик — користь, пов'язаний з прийомом НПЗП та анальгетиків, добре висвітлений в літературі (Portioli I.A., 1987; Garsia Rodrigues L.A., Jick H., 1994; Leeb V.F. et al., 2004), але клінічні дослідження із застосування НПЗП тривалістю понад 6 тиж у пацієнтів з ОА проводять досить рідко. НПЗП, переважно селективні інгібітори ЦОГ-2, відомі здатністю підвищувати ризик розвитку тромбоемболічних порушень, таких як інфаркт міокарда або інсульт (Juni P. et al., 2004). Тому важливо пам'ятати, що більшість пацієнтів із ОА також мають порушення або фактори ризику розвитку патології серцево-судинної системи, тому відповідно до даних Європейської агенції з оцінки медичної продукції (European Agency for the Evaluation of Medical Products та Food and Drug Administration (2002; 2005) НПЗП необхідно призначати у мінімальних (наскільки це можливо) дозах і на найкоротший період. Побічні ефекти з боку серцево-судинної системи у пацієнтів, які отримували діациреїн, виявляють дуже рідко. У Франції протягом 11 років (з вересня 1994 по листопад 2005 р.) при 14-мільйонному призначенні діациреїну лише у 9 випадках були повідомлення про побічні явища з боку серцево-судинної системи при прийомі діациреїну (інформація зібрана Drug Safety Department, Negma-Lerads, Toussus-Le-Noble, Франція) і не виявлено жодного випадку гострого коронарного синдрому або інфаркту міокарда. Таким чином, за переносимістю застосування діациреїну має певні переваги порівняно з довготривалим застосуванням НПЗП.

Найчастіше проведенню метааналізу перешкоджає невідповідність порівняння різних досліджень у різних популяціях пацієнтів (Bailar J.C. III, 1997). Однак у нашому дослідженні виявлено високий ступінь сумісності щодо результатів у всіх проаналізованих публікаціях і відображено поліпшення симптомів та прийнятну переносимість у пацієнтів, які отримували діациреїн. Методологічна якість публікацій свідчить про деякі відмінності, 8 з них було опубліковано в оглядових журналах (середній фактор впливу — 4.1), а результати інших доступних досліджень були схожі.

Навіть у тому разі, якщо упередження позитивної публікації призводило до переоцінки терапевтичної ефективності, можна зробити висновок, що сумарно всі дані проаналізованих досліджень свідчать

про високу ефективність діацереїну порівняно з плацебо.

ВИСНОВКИ

Результати метааналізу надають доказову базу переваги діацереїну над плацебо та його аналогічну ефективність порівняно з НПЗП щодо зменшення вираженості больового синдрому та поліпшення функціональної здатності суглобів протягом активного періоду лікування у пацієнтів з ОА кульшових та/чи колінних суглобів. Більше того, діацереїн має переваги порівняно з плацебо щодо наявності віддаленого ефекту у період спостереження без активного лікування. За оцінкою переносимості виявлено перевагу плацебо над діацереїном і відсутність різниці між діацереїном та НПЗП. Враховуючи ці результати, при проведенні клінічного дослідження, яке б довело користь діацереїну як симптомомодифікуючого препарату при ОА, можна очікувати отримання схожих результатів.

ЛІТЕРАТУРА

- Armitage P., Berry G.** (1991) *Statistical Methods in Medical Research*. Oxford, England: Blackwell Scientific Publications, 358: 499–501.
- Ascheri R.** (1994) Double-blind, placebo-controlled multicentre, phase III study of the efficacy and tolerability of diacerein (DA39) in patients with osteoarthritis of the knee [University of Lubeck] Koln, Germany: Madaus AG; unpublished final clinical study report, October 10, Madaus report DA 39KO: 13.
- Bailer J.C. III** (1997) The promise and problems of meta-analysis. *N. Engl. J. Med.*, 337: 559–561.
- Bendele A., Bendele R., Hulman J., Swann B.** (1995) A chronic study of the efficacy and toxicity of diacerein treatment of guinea pigs with osteoarthritis. Abstract presented at: The 2nd OARS International Congress Symposium: Research and Therapeutics in Osteoarthritis: IL-1 inhibitors, February 4–5, Nice, France.
- Bendele A.M., Bendele R.A., Hulman J.F., Swann B.P.** (1996) The beneficial effects of diacerein treatment in guinea pig model of osteoarthritis [in French] *Rev. Prat.*, 46: S35–39.
- Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J., Stitt L.W.** (1988) Validation study of WOMAC: health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol.*, 15: 1833–1840.
- Bolten W.** (1994) Double-blind, placebo-controlled, multicentric, phase III clinical study on the efficacy and tolerance of diacerein (DA39) in comparison to diclofenac and placebo in the treatment of gonarthrosis. Koln, Germany: Madaus A.G., unpublished final clinical study report.
- Boglio A., Loi A., Perpignano G.** (1991) Fangothérapie and diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip and knee [in Italian]. *Clin. Ter.*, 137: 3–8.
- Brandt K.D., Smith G., Kang S.Y. et al.** (1997) Effects of diacerein in an accelerated canine model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 5: 438–449.
- Chantre P., Cappelaere A., Leblan D.** (2000) Efficacy and tolerance of harpagophytum procumbens versus diacerein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine.*, 7: 177–183.
- Dougados M., Nguyen M., Berdah L. et al.** (2001) Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial: Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the hip. *Arthritis Rheum.*, 44: 2539–2547.
- Douni E., Sfikakis P.P., Haralambous S., Fernandes P., Kollias G.** (2004) Attenuation of inflammatory polyarthritis in TNF-transgenic mice by diacerein: comparative analysis with dexamethasone, methotrexate, and anti-TNF protocols. *Arthritis Res. Ther.*, 6: R65–R72.
- Dyer E., Heflin M.T.** (2005) Osteoarthritis: its course in older patients and current treatment methods. *Clin. Geriatr.*, 13: 18–26.
- Fagnani F., Bouvenot G., Valant J.P. et al** (1998) Medico-economic analysis of diacerein with or without standard therapy in the treatment of osteoarthritis. *Pharmacoeconomics*; 13: 135–146.
- Fioravanti A., Marcolongo R.** (1985) Therapeutic effectiveness of diacerein (DAR) in arthrosis of knee and hip/ Report presented at: The Toscana Medicina Symposium on Diacereina; October 1, Pisa, Italy.
- Food and Drug Administration.** Public health advisory non-steroidal anti-inflammatory drug products (NSAIDs) (2006) <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/nsaids.htm>. Accessed February 1, 2006.
- Ghosh P., Xu A., Hwa S.Y., Burkhardt D., Little C.** (1998) Evaluation of the effects of diacerein in the sheep model of arthritis [in French]. *Rev. Prat.* 1998;48 (17) (suppl): S24–S30
- Garsia Rodriguez L.A., Jick H.** (1994) Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*; 343: 769–772.
- Hochberg M.C., Altman R.D., Brandt K.D. et al.** (1995a) Guidelines for medical management of osteoarthritis, II: osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.*; 38: 1541–1546.
- Hochberg M.C., Altman R.D., Brandt K.D. et al.** (1995b) Guidelines for medical management of osteoarthritis, I: osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.*; 38: 1535–1540.
- Jadad A.R., Moore R.A., Carrol D. et al.** (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control. Clin. Trials.*, 17: 1–2.
- Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al.** (2003) 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 (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 1145–1155.
- Juni P., Nartey L., Reichenbach S. et al.** (2004) Risk of cardiovascular events and rofecoxib; cumulative meta-analysis. *Lancet*, 364: 2021–2029.
- Leblan D., Chantre P., Fournie B.** (2000) Harpagophytum procumbens in the treatment of knee and hip osteoarthritis: four-month results of a prospective, multicenter, double-blind trial versus diacerein. *Joint Bone Spine*, 67: 462–467.
- Leeb B.F., Bucsi L., Keszthelyi B. et al.** (2004) Treatment of osteoarthritis of the knee joint, efficacy and tolerance to acetaminol slow release in comparison to celecoxib [in German]. *Orthopade*, 33: 1032–1041.
- Lequesne M., Brandt K., Bellamy N. et al.** (1994) Guidelines for testing of slow acting drugs in osteoarthritis. *J. Rheumatol. Suppl.*, 41: 65–73.
- Lequesne M., Berdah L., Gerentes I.** (1998) Efficacy and tolerance of diacerein in the treatment of gonarthrosis and coxarthrosis [in French].: *Rev. Prat.*, 48 (17) (suppl): S31–S35
- Louthrenoo W., Nilganuwong S., Askanarugraha S. et al.** (2004) The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized multicentre, double-blind, piroxicam –controlled, parallel- group, phase III study. Poster presented at: the 11th Asia Pacific League of association for rheumatology (APLAR) Congress, International Convention Center (ICC), September 11–15 2004, Jeju, Korea.
- Mantia C.A.** (1987) A controlled study of the efficacy and tolerability of diacetyl-rhein in the functional manifestations of osteoarthritis of the hip and the knee: a double-blind study versus diclofenac. Unpublished clinical study report. Palermo Hospital, Palermo, Italy.
- Marcolongo R., Fioravanti A., Adami S. et al.** (1988) Efficacy and tolerability of diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Curr. Ther. Res.*, 43: 878–887.
- Mattara L.** (1985) DAR «controlled» studies in the treatment of osteoarthritis. Report presented at: The LXXXVI Congress of the Italian National Society of internal medicine; September 24, Sorrento, Italy.
- Mazieres B., Berda L.** (1993) Effect of diacerein (art 50) on an experimental postcontusive model of OA [abstract]. *Osteoarthr. Cartil.*; 1: 47.
- Mordini M., Nencioni C., Lavagni A., Camarri E.** (1986) Diacerein vs naproxen in coxogonarthrosis: a double-blind randomized

study. Abstract presented at: The 27th Congress of the Italian Society of Rheumatology; October 30– November 2; Montecatini, Italy.

Nguyen M., Dougados M., Berdah L., Amor B. (1994) Diacerein in the treatment of osteoarthritis of hip. *Arthritis Rheum.*, 37: 529–536.

Pelletier J.P., Yaron M., Haraoui B. et al. (2000) Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 43: 2339–2348.

Portioli I.A. (1987) Naproxen-controlled study of the efficacy and tolerability of diacetylrrhein in the functional manifestations of osteoarthritis of the knee and hip: a double-blind study versus naproxen. Unpublished clinical study report. Santa Maria Nuova Hospital, Reggio Emilia, Italy.

Pietrogrande V., Leonardi M., Pancchioni C. (1985) Results of a clinical trial with a new drug, diacerein in arthritic patients. Report presented at: The LXXXVI Congress of the Italian National Society of internal medicine. September 24, Sorrento, Italy.

Pham T., Henanff A., Ravaud P. et al. (2004) Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 63: 1611–1617.

Pavelka K., Trc T., Karpas K. et al. (2005) The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre study. Poster presented at: The Annual European Congress of Rheumatology, EULAR. June 8–11, Vienna, Austria.

Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. (2001) Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 357: 251–256.

Schulitz K.P. (1994) Clinical investigation of the efficacy and tolerance of diacetylrrhein (DAR) in the treatment of osteoarthritis of the knee. Koln, Germany: Madaus AG; unpublished clinical study report, October 27, Madaus report R-DA139.

Smith G.N. Jr., Myers S.L., Brandt K.D., Mickler E.A. Albrecht M.E. (1999) Diacerein treatment reduces the severity of osteoarthritis in the canine cruciate-deficiency model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 42: 545–554.

Sutton A.J., Abrams K.R., Jones D.R., Sheldon T.A., Song F. (1998) Systematic reviews of trials and other studies. *Health Technol Assess*, 2: 1–276.

Tang F.L., Wu D.H., Lu Z.G., Huang F., Zhou Y.X. (2004) The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee. Poster presented at: the 11th Asia Pacific League of association for rheumatology (APLAR) Congress, International Convention Center (ICC). September 11–15 2004. Jeju, Korea.

The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Note for Guidance on Good Clinical Practise. London, England: The European Agency for the Evaluation of Medical Products (2002) Publication CPMP/ICH 135/1995.

The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Questions and answers on non-selective NSAIDs: CHMP review of safety of non-selective NSAIDs. London, England: European Agency for evaluation of medical products (2005) Publication EMEA/250423/2005.

Villani P., Bouvenot G. (1998) Assessment of the placebo effect of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis. *Presse Med*, 27: 211–214.

МЕТААНАЛІЗ КОНТРОЛІРОВАННИХ КЛІНІЧЕСЬКИХ ІССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕННЯ ДІАЦЕРЕІНА В ЛЕЧЕННІ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ

Berhard Rintelen, MD; Kurt Neumann, MS; Burkhard F. Leeb, MD

Резюме. Систематический метааналіз рандомізованих контроліованих клініческх ісследованій діацереіна проводили для получения доказательно обусловленного обоснования его симптоматической эффективности при лечении остеоартроза (ОА).

При помощи электронных баз данных определяли рандомизированные контролируемые клинические исследования по изучению диацереина. Также проводили ручной поиск литературы, резюме и стендовых докладов. Неопубликованные заключительные отчеты исследований получены от производителя. Для обзора отбирали только исследования, которые проводили у пациентов с ОА коленных и/или тазобедренных суставов. Качество включения в исследование, качество измерения и получения данных оценивали два независимых обозревателя. Анализируемые параметры охватывали боль, функцию, использование сопутствующей терапии, общую эффективность и уровни безопасности по оценке пациентов и исследователей. Были проанализированы такие специфические периоды исследований, как период активной терапии и период наблюдения по окончании лечения (при его наличии). Статистический анализ проводили по принципу мотивации к лечению и с использованием общепринятых методик обработки полученных данных.

Вывявлено 23 исследования, 19 из которых были включены в метаанализ. Диацереин имел достоверные преимущества над плацебо на протяжении периода активного лечения (показатель шкалы Glass — 1,50 (95% доверительный интервал (ДИ) составлял 0,80–2,20). Одинаковую эффективность на протяжении периода активного лечения оказали как диацереин, так и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); хотя в отличие от НПВП применение диацереина обусловило отдаленный эффект, который продолжался на протяжении 3 мес после окончания лечения, с достоверным умеренным анальгезирующим эффектом (показатель шкалы Glass — 2,06 (95% ДИ составлял 0,66–3,46). По оценке переносимости было определено отсутствие различия между диацереином и НПВП, хотя применение последних обуславливает более серьезные побочные явления.

Данный систематический метаанализ предоставляет доказательную базу симптоматической эффективности диацереина при лечении пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов с приемлемым профилем переносимости.

Ключевые слова: метаанализ, диацереин, остеоартроз.

A META-ANALYSIS OF CONTROLLED CLINICAL STUDIES WITH DIACEREIN IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Berhard Rintelen, MD; Kurt Neumann, MS; Burkhard F. Leeb, MD

Summary. The systematic meta-analysis on randomized controlled trials with diacerein was performed to provide an evidence-based assessment of its symptomatic efficacy in the treatment of osteoarthritis (OA).

Electronic databases were searched for randomized controlled trials with diacerein. A manual review of

the literature, abstracts, and posters was also conducted. Unpublished final reports were obtained from the manufacturer. Only studies performed in knee and/or hip OA were chosen for review. Study inclusion, quality scoring, and data extraction were performed by 2 reviewers independently. Objectives for analysis comprised pain, function, escape medication use, global efficacy, and safety ratings by patients and investigators. Specific study periods, such as the active treatment period and the treatment-free follow-up period (when present), were analyzed. Statistical analyses were based on the intention-to-treat principle as far as possible, and acknowledged tests were used for data analysis.

A total of 23 studies were identified, 19 of which were included. Diacerein was significantly superior to placebo during the active treatment phase (Glass score, 1.50 [95% confidence interval, 0.80–2.20]). Both diacerein and nonsteroidal anti-inflammatory

drugs (NSAIDs) were similarly efficacious during the treatment period; however, diacerein, but not NSAIDs, showed a carryover effect, persisting up to 3 months after treatment, with a significant analgesic-sparing effect during the follow-up period (Glass score, 2.06 [95% confidence interval, 0.66–3.46]) Tolerability assessment revealed no differences between diacerein and NSAIDs, although the latter showed more severe events. This systematic meta-analysis provides evidence for the symptomatic efficacy of diacerein in the treatment of knee and hip OA, with reasonable tolerability.

Key word: meta-analysis, diacerein, osteoarthritis.

Адреса для листування:

Харін Микола Олександрович
04214, Київ
вул. Північна, 4А
«Галицький Фонд»
E-mail: nikolai_harin@mail.ru

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

**Синдром задньої двосторонньої
енцефалопатії — нерозпізнаний прояв
системного червоного вовчаку**

Kur J.K., Esdaille J.M. (2006)

Posterior reversible encephalopathy syndrome — an underrecognised manifestation of systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 33: 2178–2183.

Мета. Синдром задньої двосторонньої енцефалопатії (СЗДЕ) — нещодавно описаний неврологічний прояв, що встановлюється при клінічному огляді та магнітно-резонансній томографії (МРТ), виникає рідко. Найчастіше цей синдром пов'язаний з нирковою недостатністю, артеріальною гіпертензією та ревматологічними захворюваннями. Серед проявів пацієнти відзначають головний біль, поодинокі напади епілепсії, зниження зору, зміну психіки, а зміни при рентгенологічному дослідженні мають переважно тимчасовий характер і проявляються у вигляді задньocereбральних гіперінтенсивностей у T₂-режимі МРТ. Існує необхідність ознайомлення з цим синдромом ревматологів.

Методи. Розглянуто три поточні випадки системного червоного вовчаку (СЧВ) з СЗДЕ серед 9 раніше описаних.

Результати. У всіх 3 пацієнтів виявлені поодинокі напади епілепсії та підгострі зміни зору, пов'язані з люпус-нефритом. У першого пацієнта через 2 тиж після початку пероральної терапії циклоспорином з приводу рефрактерного люпус-нефриту виявлено артеріальну гіпертензію, повне випадіння полів зору, а також епілептичний статус. У другого пацієнта на

фоні нормального артеріального тиску були напади епілепсії та порушення з боку зору у період перебування у стаціонарі з приводу СЧВ-зумовленого панкреатиту та нефриту. Третій пацієнт скаржився на головний біль, мав епілептичні напади при високій активності СЧВ-процесу, що включав нефрит, панцитопенію, легеневу кровотечу. Дані МРТ голови свідчили про переважно аномальні сигнали у задньому відділі при дослідженні у T₂-режимі, що зникали після припинення терапії циклоспорином у першого пацієнта, лікування з внутрішньовенним введенням циклофосфаміду — у другого та лікування циклофосфамідом та плазмаферезом — у третього. Огляд літератури показав, що СЗДЕ є проявом СЧВ або наслідком лікування інгібіторами кальцинеуріну чи ритуксимабом. Основними проявами є втрата зору та напади епілепсії. Тяжка артеріальна гіпертензія (>170/110 мм рт. мт) або ниркова недостатність були серед більшості попередньо виявлених проявів СЗДЕ при СЧВ. Другий описаний випадок на фоні нормального артеріального тиску відзначений вираженою активністю захворювання. СЗДЕ може призводити до виникнення гострого порушення мозкового кровообігу.

Висновок. Із зростаючою доступністю МРТ стає можливим частіша діагностика СЗДЕ. Швидкі дії щодо виявлення потенційно викликаючих агентів, контроль артеріальної гіпертензії та лікування активного захворювання зумовлюють зворотний розвиток рентгенологічної та неврологічної симптоматики.