

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
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 ОА¹ и in vivo на моделях ОА на животных.² 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.¹

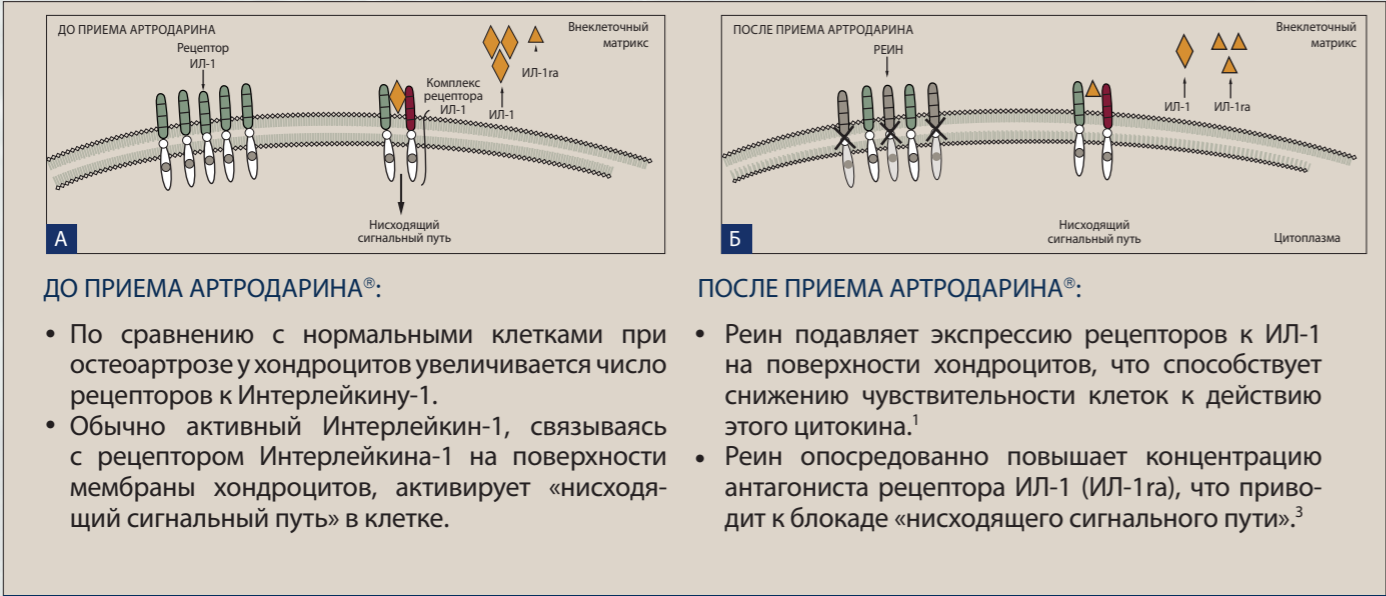


Рисунок 1: Пре-мембранное действие

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.^{4,5}

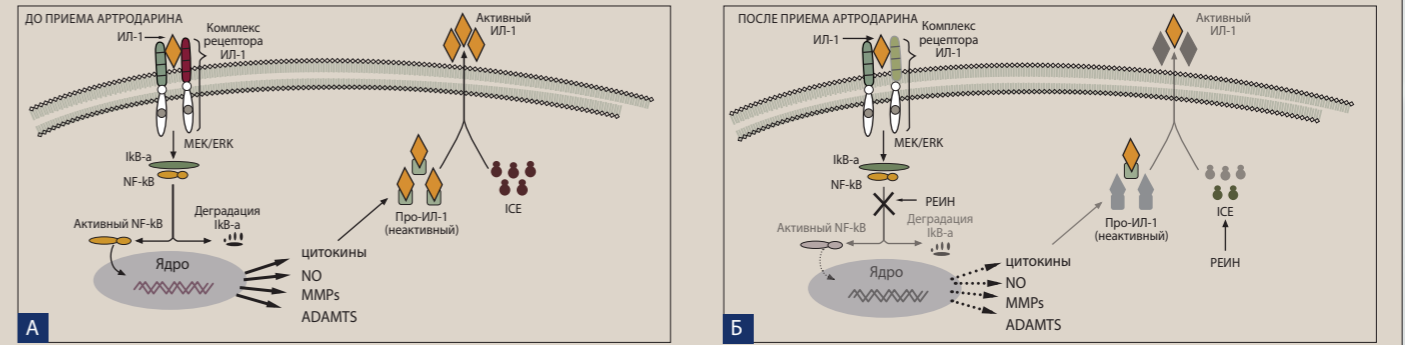


Рисунок 2: Пост-мембранное действие

Артродарин®, прямо и опосредованно участвуя в подавлении катаболических процессов в суставе, играет важнейшую роль в патогенезе остеоартроза.⁷

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.⁸



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.⁹

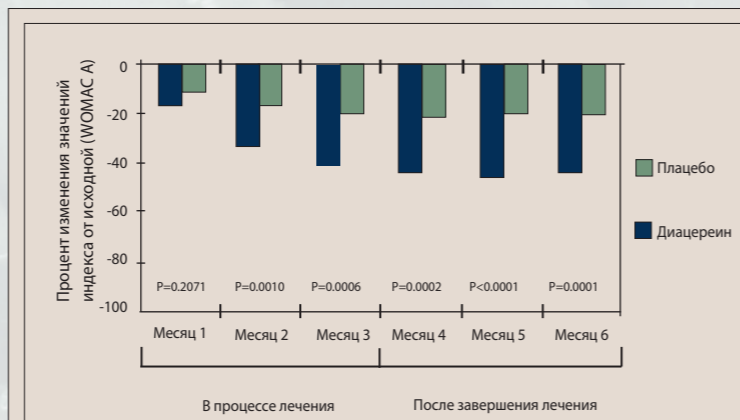


Рисунок 3: Процент изменения значений индекса боли (WOMAC A) от исходной (среднее значение и стандартное отклонение)

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.¹⁰

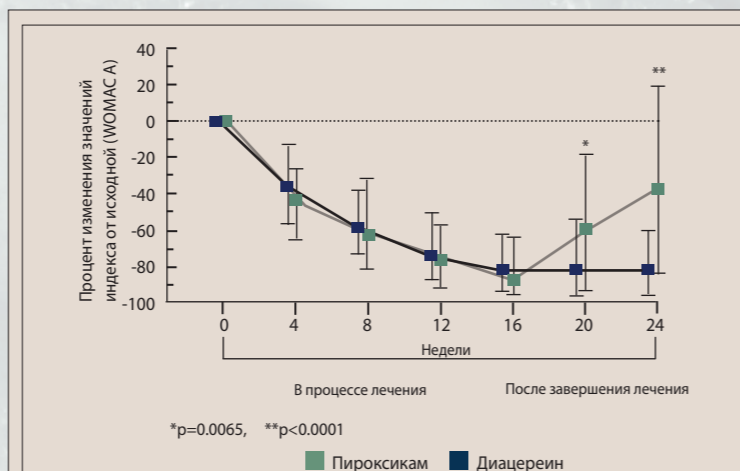


Рисунок 4: Процент изменения значений индекса боли (WOMAC A) от исходной (анализ всех больных)

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.¹⁰

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.¹¹

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).

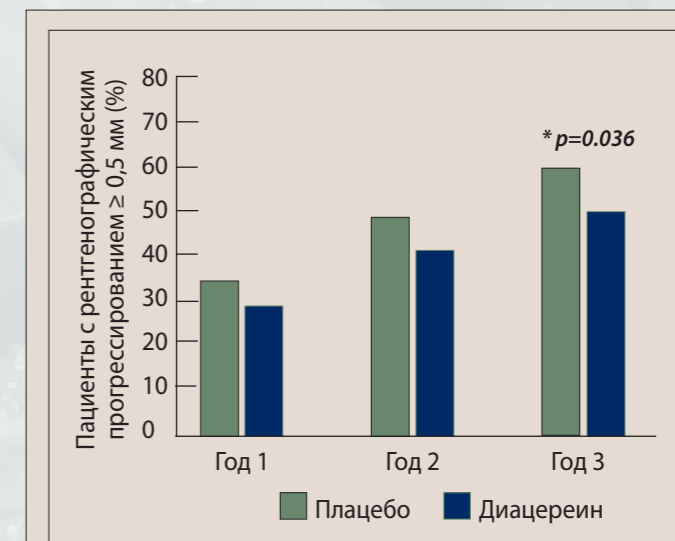


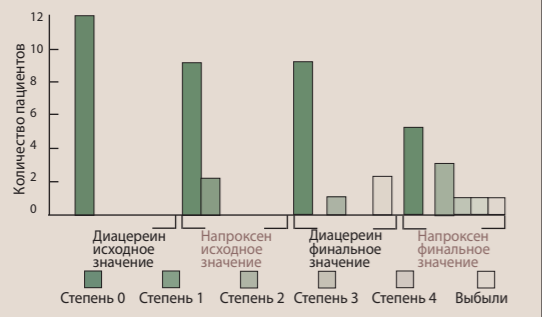
Рисунок 5: Рентгенологическая прогрессия у всех пациентов, включенных в исследование


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



Отличная гастродуоденальная переносимость

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).¹²



 **артродарин®** имеет высокий уровень безопасности и хорошо переносится даже при длительном курсе лечения.¹¹

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

- Рекомендован ESCEO (Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза) для симптоматического лечения ОА.¹⁶
- Кохрановским обзором (Cochrane Review) Артродарину® (дицерейну) присвоен «ЗОЛОТОЙ» уровень доказательности.¹⁷

<p>Артродарин® Регистрационный номер: ЛСР-005403/08</p>	<p>Передозировка</p> <p>При передозировке возможна диарея, слабость. В случае передозировки или случайного приема лекарств детьми необходимо обратиться к врачу. Лечение симптоматическое.</p>
<p>Состав: Капсулы (содержит: активное вещество: диациерин – 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 – 0,4105 мг, железа оксид желтый – 0,00272 мг, титана диоксид – 2,8475 мг.</p>	<p>Взаимодействие с другими лекарственными препаратами</p> <p>Артродарин® не рекомендуется принимать вместе с веществами, оказывающими влияние на качество содержимого кишечника и скорость его опорожнения (например, большое количество клетчатки). Антицеллюлозные препараты и ферменты уменьшают абсорбцию препарата. При одновременном приеме с антибиотиками или химиотерапевтическими препаратами, влияющими на микрофлору кишечника, может повыситься частота нежелательных явлений со стороны кишечника. Диациерин может вызвать развитие диарей и гипокалиемию. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с диуретиками (петлевыми и тиазидными) и/или сечеными препаратами (дигоксин, дигоксинин) в связи с повышением риска развития аритмии (см. раздел «Общие указания»).</p>
<p>Фармакологические свойства</p> <p>Фармакодинамика</p> <p>Диациерин ингибирует синтез и активность интерлейкинов – 1 (ИЛ-1), другой играв роль в развитии воспаления, дегенерации и последующему разрушению хряща при остеоартрозе. Кроме того, диациерин ингибирует действие других цитокинов, вызывающих воспаление, включая ИЛ-6, ФНОα. Диациерин также замедляет образование металлопротеиназ (коллагеназа, эластаза), которые участвуют в процессе повреждения хрящевой ткани. При длительном применении диациерин стимулирует синтез протеогликанов и не влияет на синтез простагландинов.</p>	<p>Общие указания</p> <p>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. Не рекомендуется прием препарата при нарушении функции почек, выражающемся снижением скорости клубочковой фильтрации (креатинин, мочевины). При нарушении функции почек врач должен снизить дозу препарата. Не рекомендуется применение диациерина при быстропрогрессирующем остеоартрозе тазобедренного и коленного суставов вследствие медленного развития клинического эффекта лекарственного средства.</p>
<p>Фармакокинетика</p> <p>После приема внутрь диациерин быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и полностью выводится из организма. Одновременный прием препарата с пищей увеличивает биодоступность на 25 %. Максимальная концентрация (С_{max}) в плазме достигается через 3-44 минуты. Период полувыведения из плазмы составляет 255 минут. Связь белка с плазмой составляет практически 100 %. При однократном приеме 50 мг С_{max} достигает 3,15 мкг/л. При многократном приеме препарата С_{max} повышается в связи с кумуляцией препарата. Рейн выводится почками в неизменном виде (20 %) и в виде глюкуроида (60 %) и сульфата (20 %). Рейн проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры.</p>	<p>Диарея</p> <p>Прием диациерина часто приводит к развитию диарей (см. раздел «Побочное действие»), что может вызвать обезвоживание и гипокалиемию. 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 развиваться обезвоживание и гипокалиемию. Особую осторожность следует соблюдать при гипотонии у пациентов, получающих сердечные гликозиды (дигоксин, дигоксинин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Следует избегать одновременного применения слабительных лекарственных средств.</p>
<p>Показания к применению</p> <p>Симптоматическое лечение остеоартроза тазобедренных и коленных суставов при отсутствии необходимости достижения быстрого эффекта.</p> <p>Противопоказания</p> <p>Индивидуальная непереносимость к компонентам препарата или высокая чувствительность к интраокулярным препаратам (например, слабительным средствам). Тяжелые нарушения функции почек, гликозо-галактозная мальабсорбция. Воспалительные заболевания кишечника (взрослым больно, больно Брю). Непереносимость кишечника или псевдообструкция. Абортальный болевой синдром неопределенной этиологии. Текущие заболевания печени и/или заболевания почек в анамнезе. Тяжелая почечная недостаточность (К_{ph} менее 30 мл/мин) и заболевания почек в анамнезе.</p>	<p>Гипотония</p> <p>В ходе постмаркетингового мониторинга были выявлены случаи повышения активности печеночных ферментов в сыворотке крови и симпатическое состояние пациента (см. раздел «Побочное действие»). После начала лечения пациента следует опросить о спутствующих, текущих и имеющихся в анамнезе заболеваниях печени, провести обследование для выявления нарушений функционального состояния печени. Заболевания печени являются противопоказаниями к применению диациерина (см. раздел «Противопоказания»).</p>
<p>Детский возраст (до 18 лет). Беременность и период грудного вскармливания.</p>	<p>Необходимо выполнять контроль лабораторных и клинических показателей повреждения 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 приема диациерина. Лечение препаратом диациерина необходимо прекратить, если выявлено повышение активности печеночных ферментов или подозреваются развитие симптомов поражения печени. Пациент следует проинформировать о признаках и симптомах гепатотоксичности и рекомендовать немедленно обратиться к врачу в случае появления признаков нарушения на развитие симптомов поражения печени.</p>
<p>Способ применения и дозы</p>	<p>Форма выпуска</p> <p>Капсулы 50 мг.</p>
<p>Для приема внутрь. Назначение Артродарина® должен выполнять специалист о лечении остеоартрита (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.</p>	<p>Условия хранения</p> <p>В защищенном от света месте при температуре не выше +25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.</p>
<p>Побочное действие</p> <p>Поскольку пациенты принимают диациерин более узким для осложнений, связанных с острой диареей, не рекомендуется назначать Артродарин® пациентам в возрасте старше 65 лет с диареей в анамнезе. Не требуется выполнять контроль лабораторных и клинических показателей повреждения 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 приема диациерина. Лечение препаратом диациерина необходимо прекратить, если выявлено повышение активности печеночных ферментов или подозреваются развитие симптомов поражения печени. Пациент следует проинформировать о признаках и симптомах гепатотоксичности и рекомендовать немедленно обратиться к врачу в случае появления признаков нарушения на развитие симптомов поражения печени.</p>	<p>Срок годности</p> <p>3 года. Не использовать после истечения срока годности.</p>
<p>Почечная недостаточность У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (К_{ph} 30- 60 мл/мин) доза препарата должна быть снижена в два раза до 50 мг (1 капсула) в сутки.</p>	<p>Условия отпуска</p> <p>Отпускают по рецепту.</p>
<p>Побочное действие</p> <p>При повышенной чувствительности к компонентам препарата могут отмечаться аллергические реакции различной степени.</p>	<p>Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, и производитель</p> <p>Производитель: ТРФ Фарма С.А., Платза 939 (1427), Бунос-Айрес, Аргентина для ТРФ ХИМЕДИКА Интернешнл С.А., ул. Миллер-Серве 12, а/я 352, CH-1211, Женева, Швейцария</p>
<p>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 диациерин не вызывает язв желудочно-кишечного тракта.</p>	<p>Тел.: +41 22 703 49 00 Факс: +41 22 703 49 01 rheumatology@trbchemedia.com www.trbchemedia.com</p>
<p>В ходе постмаркетингового мониторинга были выявлены случаи острого поражения печени, включая повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови при приеме диациерина. Большинство из них наблюдались в первую первую неделю лечения. Необходимо выполнять контроль лабораторных и клинических показателей повреждения печени у пациентов (см. раздел «Общие указания»).</p> <p>В редких случаях сообщалось о возникновении удушья, боли в груди и жжении (ушачища, крапивная сыпь).</p>	<p>Организация, принимающая претензии потребителей</p> <p>Представительство компании «ТРФ Кемедика Интернешнл С.А. (Швейцария)», 107065, Москва, ул. Алтайская, д.5</p>

- ¹ Martel-Pelletier J et al. *J Rheumatol* 1998; 25: 753-762
- ² Moore AR et al. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6(11): 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. *Rev 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 Pettrillo 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

