



Ингибитор Интерлейкина-1

артродарин®
диацерин

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 последействия

Включен в **международные стандарты** лечения ОА

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



Your experience
Your expertise
Your expectations

ТРБ Кемедика Интернешнл
107065, Москва, Алтайская ул., д.5
www.artrodarin.ru
marketing@trbchemedica.ru



артродарин®
диацерин

Оригинальный
Диацерин

Ингибитор
Интерлейкина-1
в лечении
остеоартроза



Your experience
Your expertise
Your expectations

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

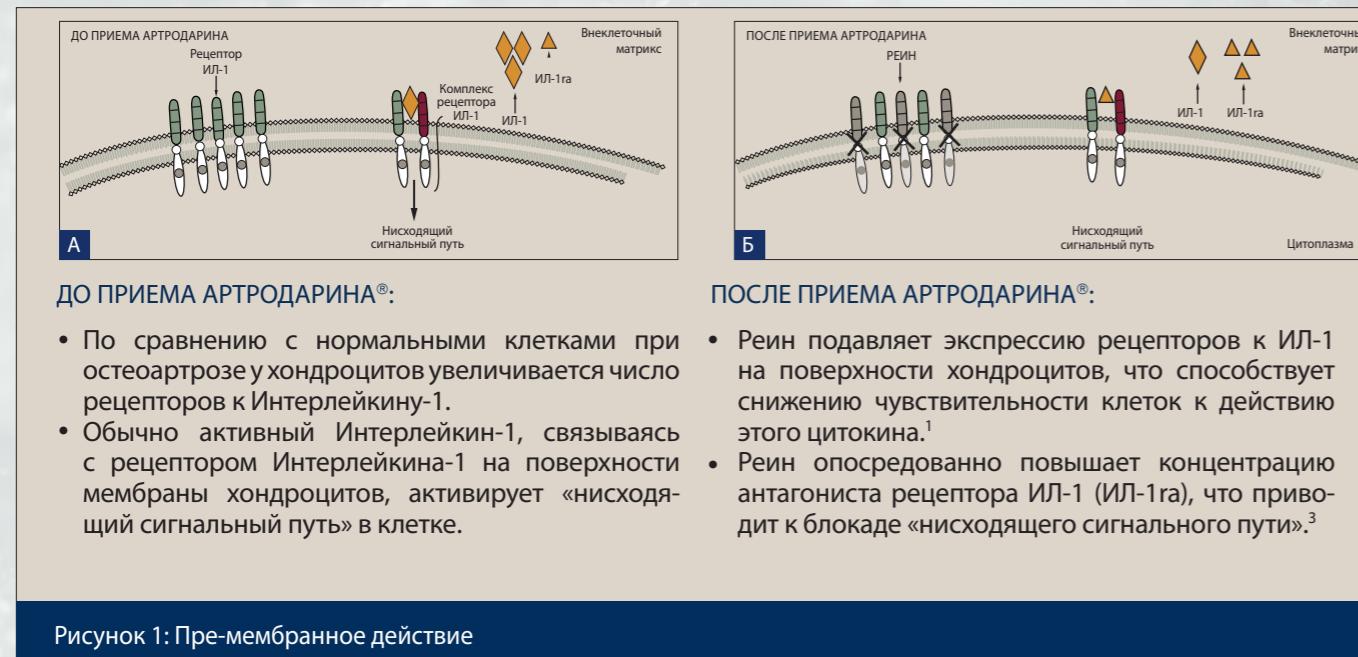
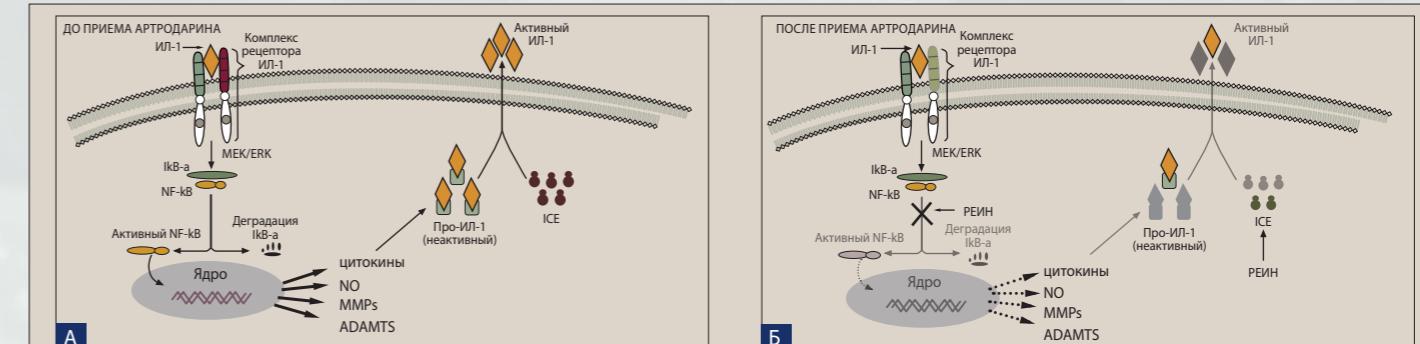


Рисунок 1: Пре-мембранное действие

Пост-мембранное действие

Артродарин® (диацереин) понижает Интерлейкин-1 – опосредованную активность вовлеченного в катаболические процессы фактора транскрипции активаторного протеина (АП-1), блокирует деградацию ингибиторного протеина IкB и, тем самым, блокирует активацию и транслокацию NFкB в ядро.^{4,5}



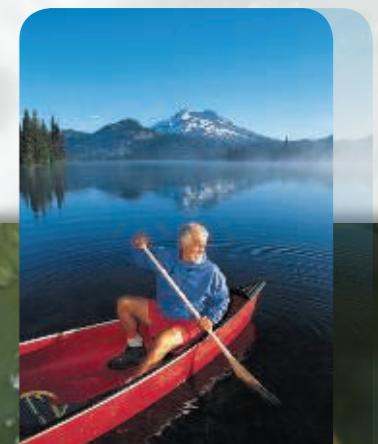
ДО ПРИЕМА АРТРОДАРИНА®:

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

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

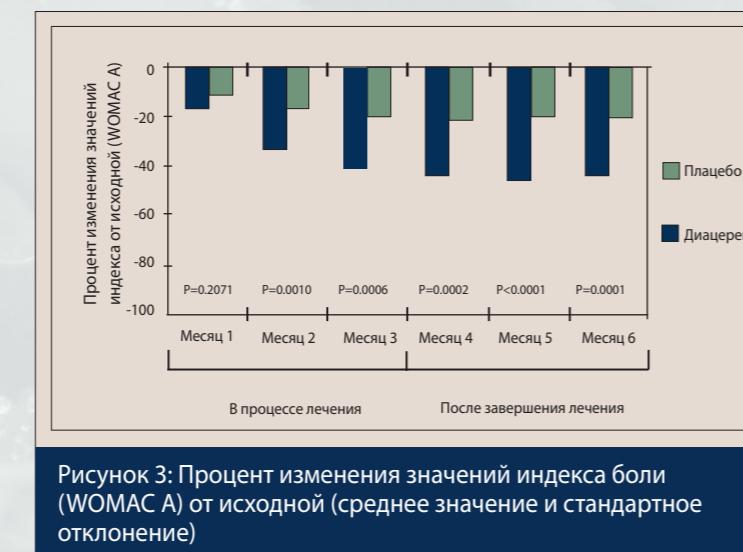


Артродарин® – эффективный препарат для лечения остеоартроза

Снижение выраженности боли и улучшение функции суставов

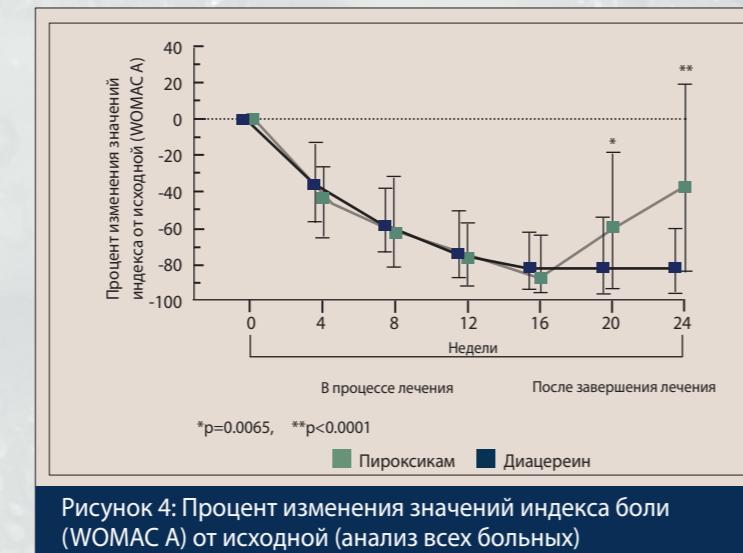
Эффективность Артродарина® (диацерина) (по 50 мг дважды в день) была изучена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 168 больных с остеоартрозом коленных суставов.

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



В рандомизированном двойном слепом исследовании больных с остеоартрозом коленных суставов (n=171) одна группа получала Артродарин® (диацерин) 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® (диацерин), было отмечено до 70% снижение боли. В отличие от Пироксикама, у пациентов, получавших Артродарин® (диацерин), отмечался выраженный эффект последействия препарата и лучший профиль безопасности.¹⁰



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 последействия.¹⁰

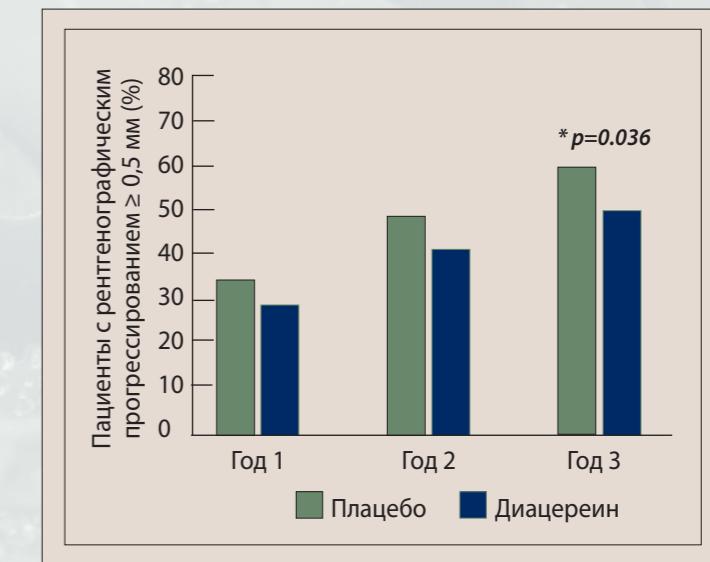


Артродарин® обладает структурно-модифицирующим действием.

Исследование ECHODIAH проводилось с целью изучения способности Артродарина® (диацерина) замедлять прогрессирующую 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® (диацерин) (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® (диацерином), 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).



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



Надлежащий уровень безопасности

Отличная гастроуденальная переносимость

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

Гастроинтестинальная безопасность Артродарина® (диацерина) 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® (диацерин) (по 50 мг дважды в день) или Напроксен (суточная доза 250 мг).¹²

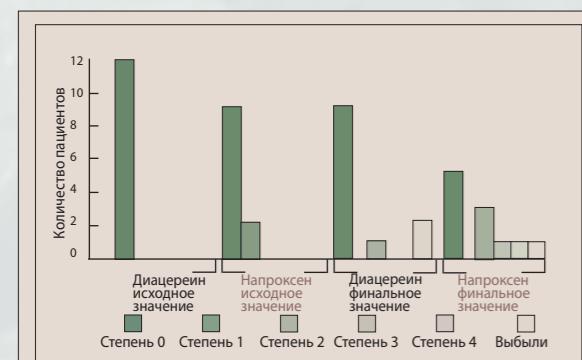


Рисунок 6: Повреждения желудка у пациентов с исходно здоровой слизистой после 4-х недельного курса лечения Артродарином® (диацерином) или Напроксеном

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

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

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

- 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® (диацерину) присвоен «ЗОЛОТОЙ» уровень доказательности.¹⁷

Артродарин®
Регистрационный номер: ЛСР-005403/08

Состав:

1 капсула содержит: активное вещество: диацерин - 50 мг; вспомогательные вещества: лактоза моногидрат - 214,3 мг, кроскармеллоза натрия - 11,5 мг, повидон - 11,5 мг, кремния диоксид коллоидный - 11,5 мг, магний стеарат - 1,2 мг.

Состав оболочки: желатин - 74,73918 мг, индигокармин - 0,4106 мг, железо оксид желтый - 0,00272 мг, титана диоксид - 2,8475 мг.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Фармакокинетика

После приема внутрь диацерин быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и полностью деацетилируется до ренина. Одновременный прием препарата с пищей увеличивает биодоступность на 25 %. Максимальная концентрация СтхА ренина в плазме достигается через 144 минуты. Период полувыведения из плазмы составляет 255 минут.

Связь ренина с альбумином практически 100 %. При однократном приеме 50 мг СтхА ренина достигает 3,15 мг/л. При многократном приеме препарата СтхА повышается в связи с кумуляцией препарата. Ренин выделяет почками в неизмененном виде (20 %) и виде гликуронида (60 %) и сульфата (20 %). Ренин проникает через почки с кумуляцией препарата. Ренин выделяет почками в неизмененном виде (20 %) и виде гликуронида (60 %) и сульфата (20 %). Ренин проникает через почки с кумуляцией препарата.

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 антагонистам препарата (например, слабительным средствам). Дефицит лактозы, непереносимость лактозы, глюкозо-гальактоза мальтозы. Воспалительные заболевания кишечника (хронический колит, болезнь Крона). Непротонизируемые кишечника или псевдодистрофия. Абдоминальный болевой синдром неизвестной этиологии. Текущие заболевания печени и/или заболеваний печени в анамнезе. Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин) и заболеваний 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 остеоартрита (остеоартроза). Стандартный прием по 1 капсуле 2 раза в день (утром и вечером, после еды). Поскольку у некоторых пациентов может развиться 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 запивая стаканом воды.

Ложный возраст
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.

Лечебная 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 метиорез. Как правило, при продолжении лечения эти явления обостряются. Выявлены случаи развития тяжелой диареи с обезвоживанием и нарушением водно-электролитного баланса.

В отличие от НПВП диацерин не вызывает изжогу желудочно-кишечного тракта.

В ходе постдоктринального мониторинга были выявлены случаи острого поражения печени, включая повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови при приеме диацерина. Более всего из них наблюдалось в период первых месяцев лечения. Необходимо выполнить контроль лабораторных и клинических проявлениях поражения печени у пациентов (см. раздел «Общие указания»).

В редких случаях сообщалось о возникновении судорог, сипи и эзезии (судорожная, красная сипя).

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 Loughrenno 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 Fidelis TSA et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: 1-59

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 кефирных). Антациды уменьшают абсорбцию препарата. При одновременном приеме с антибиотиками или химиотерапевтическими препаратами, влияющими на микробную фауну кишечника, может повыситься частота неконтролируемых явлений со стороны кишечника. Диацерин может вызвать развитие диареи и гипокалиемии. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с дигитоксинами (петлевыми и тиазидными) и/или сердечными гликозидами (дигитоксином, дигитоксином) в связи с повышенением риска развития аритмии (см. раздел «Общие 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 нестeroидными противовоспалительными препаратами. Необходим периодический контроль показателей крови, печеночных ферментов, мочи. При ухудшении функции почек врач должен снизить дозу препарата. Не рекомендуется применение диацерина при быстропрогрессирующем остеоартрозе тазобедренного и коленного суставов вследствие медленного развития клинического эффекта лекарственного средства.

Диарея

При диацерине часто проявляется диарея (см. раздел «Побочное действие»), что может вызвать обезвоживание и гипокалиемию. При развитии диареи следует прекратить прием препарата и немедленно связаться с врачом, чтобы обсудить алтернативное лечение. Необходимо проявлять осторожность, если пациент одновременно получает дигитоксин, так как могут развиться обезвоживание и гипокалиемия. Особую осторожность следует соблюдать при гипокалиемии у пациентов, получающих сердечные гликозиды (дигитоксин, дигитоксин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Следует избегать одновременного применения слабительных лекарственных средств.

Гепатотоксичность

В ходе постдоктринального 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 спросить о сопутствующих, текущих и имеющихся в анамнезе заболеваниях печени, пробы для выявления нарушений функционального состояния печени. Заболевания печени являются противопоказанием к применению диацерина (см. раздел «Противопоказания»).

Необходимо выполнять контроль лабораторных и клинических проявлениях поражения печени, соблюдать меры предосторожности при одновременном применении с другими лекарственными средствами с характерным риском развития гепатотоксической реакции. Пациентам следует рекомендовать ограничить потребление алкоголя во время применения диацерина. Лечение препаратом диацерином необходимо прекратить, если выявлено повышение активности печеночных ферментов и подозревается развитие симптомов поражения печени. Пациентам следует проинформировать о признаках и симптомах гепатотоксичности и рекомендовать немедленно обращаться 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 °C. 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 TFB Барнаул, ул. Мичуринская 12, а/я 352, СН-1211, Женеве, Швейцария
Тел.: +41 22 703 49 00
Факс: +41 22 703 49 01
www.tbchemedics.com

Организация, принимающая претензии потребителей

Представительство компании TFB Хемедика Интернейшнл С.А. (Швейцария),
107065, Москва, ул. Алтайская, д. 5

