

Плейотропные эффекты диацереина у коморбидных пациентов с остеоартритом

Беляева И.Б., Мазуров В.И.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург
Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

Представлен анализ терапевтического действия препарата диацереин (Д), который уже более 20 лет применяется при остеоартрите (ОА) и включен в клинические рекомендации по лечению ОА Ассоциации ревматологов России (2021) и Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (ESCEO, 2019). Основное патогенетическое действие Д при ОА заключается в подавлении синтеза интерлейкина 1, стимуляции выработки протеогликанов суставного хряща, а также замедлении аномального ремоделирования субхондральной кости. Представлены преимущества Д при лечении пациентов с ОА и сопутствующей патологией — пролонгированное противовоспалительное и анальгетическое действие и хорошая переносимость. Эти свойства Д позволяют контролировать симптомы ОА и улучшать качество жизни пациентов. Структурно-модифицирующее действие Д основано на его способности стимулировать синтез протеогликанов суставного хряща при длительном применении и предупреждать аномальное ремоделирование субхондральной кости, что ведет к снижению риска прогрессирования ОА и отсрочке тотального эндопротезирования суставов.

Важным преимуществом Д является его положительный метаболический эффект у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением, который связан со способностью Д уменьшать уровень гликированного гемоглобина и индекс массы тела. Представлены данные об отсутствии сердечно-сосудистых осложнений при использовании Д, что позволяет рекомендовать его применение у пациентов с ОА, имеющих коморбидные сердечно-сосудистые заболевания, а также противопоказания для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: диацереин; остеоартрит; структурно-модифицирующее действие; метаболический синдром; сахарный диабет; ожирение.

Контакты: Ирина Борисовна Беляева; belib@mail.ru

Для ссылки: Беляева ИБ, Мазуров ВИ. Плейотропные эффекты диацереина у коморбидных пациентов с остеоартритом. Современная ревматология. 2022;16(4):98–104. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-98-104

Pleiotropic effects of diacerein in comorbid patients with osteoarthritis

Belyaeva I.B., Mazurov V.I.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg 41, Kirochnaya street, St. Petersburg 191015, Russia

The article presents an analysis of the therapeutic effect of the drug diacerein (D), which has been used in osteoarthritis (OA) for more than 20 years and is included in the clinical guidelines of the Association of Rheumatologists of Russia (2021) and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal diseases (ESCEO, 2019) for the treatment of OA. The main pathogenic effect of D in OA is to suppress the synthesis of interleukin 1, stimulate the production of articular cartilage proteoglycans, and slow down abnormal remodeling of the subchondral bone. The advantages of D in the treatment of patients with OA and comorbidities are presented — a prolonged anti-inflammatory and analgesic effect and good tolerability. These properties of D allow to control the symptoms of OA and improve the quality of life of patients. The structure-modifying effect of D is based on its ability to stimulate the synthesis of articular cartilage proteoglycans with long-term use and prevent abnormal remodeling of the subchondral bone, which leads to a decrease in the risk of OA progression and a delay in total joint arthroplasty. An important advantage of D is its positive metabolic effect in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity, which is associated with the ability of D to reduce the level of glycated hemoglobin and body mass index. Data are presented on the absence of adverse cardiovascular effects when using D, which allows us to recommend its use in patients with OA who have comorbid cardiovascular diseases, as well as contraindications for non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: diacerein; osteoarthritis; structural-modifying action; metabolic syndrome; diabetes; obesity.

Contact: Irina Borisovna Belyaeva; belib@mail.ru

For reference: Belyaeva IB, Mazurov VI. Pleiotropic effects of diacerein in comorbid patients with osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):98–104. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-98-104

Остеоартрит (ОА) — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний опорно-двигательного аппарата [1]. Число пациентов с ОА постоянно растет, что связано с увеличением продолжительности жизни населения и накоплением факторов риска заболевания [2]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность ОА коленных (КС) и тазобедренных (ТБС) суставов среди населения старше 18 лет значительно превышает соответствующие официальные показатели и составляет около 13% [3]. Поэтому истинное число пациентов с ОА в Российской Федерации может достигать 15 млн, тогда как, согласно официальной статистике Минздрава России, их насчитывается менее 5 млн [4]. ОА несомненно относится к болезням с высокой коморбидностью [5, 6]. Наиболее часто ОА сочетается с артериальной гипертензией (АГ), атеросклерозом, ишемической болезнью сердца (ИБС), ожирением, сахарным диабетом (СД), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хронической обструктивной болезнью легких [7, 8]. Общие для первичного ОА и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) факторы риска повышенной смертности включают: возраст, избыточную массу тела, наследственную предрасположенность, метаболические нарушения в виде гиперхолестеринемии, нарушения толерантности к глюкозе и наличия СД, а также применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [9, 10]. Нельзя не учитывать роль хронического болевого синдрома в патогенезе ССЗ у больных ОА. Помимо этого, важным фактором, усугубляющим течение ССЗ, является ограничение физической активности вследствие ОА. В то же время возникновение ОА и его прогрессирование могут быть результатом атеросклеротических изменений в кровеносных сосудах субхондральной кости [11, 12]. Ее ишемия способна приводить к апоптозу остеоцитов и резорбции остеокластов [13]. У пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и СД наблюдается формирование инсулинорезистентности из-за уменьшения содержания инсулина в крови и снижения чувствительности к нему тканей [14]. Воздействие на хондроциты высокой концентрации внеклеточной глюкозы, как это происходит у больных СД, вызывает катаболические изменения в хряще и создает условия для развития или прогрессирования ОА [15].

Ведение коморбидного пациента с ОА до сих пор является сложной задачей и требует индивидуального подхода [16]. В современных зарубежных и отечественных клинических рекомендациях по лечению ОА основной акцент сделан на раннем применении нефармакологических методов и симптоматических средств замедленного действия в терапии остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), в то время как использование НПВП у больных ОА с коморбидностью ограничено [17]. Назначение SYSADOA способно уменьшить выраженность основных симптомов заболевания и потребность в анальгетической терапии [18].

Плейотропные эффекты диацереина у коморбидных пациентов с ОА

Одним из представителей SYSADOA является диацереин (Д), который применяется уже более 20 лет и включен в клинические рекомендации по лечению ОА Ассоциации ревматологов России (2021) и Европейского общества по клиническому и экономическому аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European

Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO, 2019). Д рекомендован для лечения ОА КС и ТБС в качестве симптоматического средства замедленного действия с целью уменьшения боли и как альтернатива НПВП и парацетамолу [19].

Клиническая эффективность Д во многом определяется его способностью подавлять активность воспалительных механизмов. Результаты современных исследований показывают, что воспалительный процесс играет важную роль в развитии ОА и определяет как имеющуюся у пациентов клиническую симптоматику, так и прогрессирование структурных изменений суставов. Наиболее значимыми медиаторами, опосредующими развитие характерного для ОА воспаления, являются интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ6 и фактор некроза опухоли α (ФНО α). Они активируют ряд сигнальных путей, обеспечивая высвобождение других цитокинов, поддерживающих миграцию в сустав воспалительных клеток и персистирующее течение синовиита [20]. Воспаленная синовиальная оболочка является источником болевых стимулов, индуцирующих возникновение периферической и центральной сенситизации, что, в свою очередь, обуславливает формирование хронического болевого синдрома [21]. Кроме того, ИЛ1 β опосредует деградацию суставного хряща, способствуя выработке матриксных металлопротеиназ (ММП), участвующих в разрушении хрящевой ткани [22]. Он также уменьшает синтез компонентов хрящевого матрикса, снижая экспрессию генов коллагена II типа и аггрекана [23].

Основной механизм действия Д связан с подавлением экспрессии ИЛ1 β , ИЛ6 и ФНО α [24]. Реин, являющийся активным метаболитом Д, блокирует активацию и транслокацию транскрипционного фактора NF- κ B в ядро, снижая экспрессию NF κ B-зависимых генов, включая гены, ответственные за продукцию цитокинов ИЛ1, ИЛ6, ФНО α , оксида азота (NO) [25]. Установлено, что Д угнетает продукцию ММП (коллагеназы и стромелизина), высвобождение лизосомальных ферментов (β -глюкуронидазы, эластазы, миелопероксидазы), а также стимулирует синтез компонентов хрящевого матрикса, включая протеогликаны, гликозаминогликаны и гиалуроновую кислоту [25]. Основное патогенетическое действие Д при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ1, что было подтверждено исследованиями на культуре мышечных макрофагов брюшины, а также на культуре клеток синовиальной оболочки и хондроцитов больных ОА [26]. Кроме того, Д и реин уменьшают число рецепторов ИЛ1 на поверхности хондроцитов, что ведет к снижению чувствительности клеток к действию ИЛ1. Д и его метаболит опосредованно повышают концентрацию антагонистов рецепторов ИЛ1, способствуя блокаде «нисходящего сигнального пути». Реин блокирует и «восходящий» сигнальный путь киназ (MEK/ERK), особенно в условиях гипоксии хондроцитов [27]. Д и реин более чем на 80% снижают образование NO в эксплантатах хряща больных ОА и в культуре клеток хондроцитов, а также ИЛ1-выработку индуцируемой синтазы NO (iNOS) под влиянием ИЛ1. Отмечено, что Д стимулирует синтез протеогликанов суставного хряща при длительном применении, а также предупреждает аномальное ремоделирование субхондральной кости за счет уменьшения синтеза резорбтивных ферментов (катепсин К), блокирования процесса дифференцировки и пролиферации преостеокластов в зрелые остеокласты. [25].

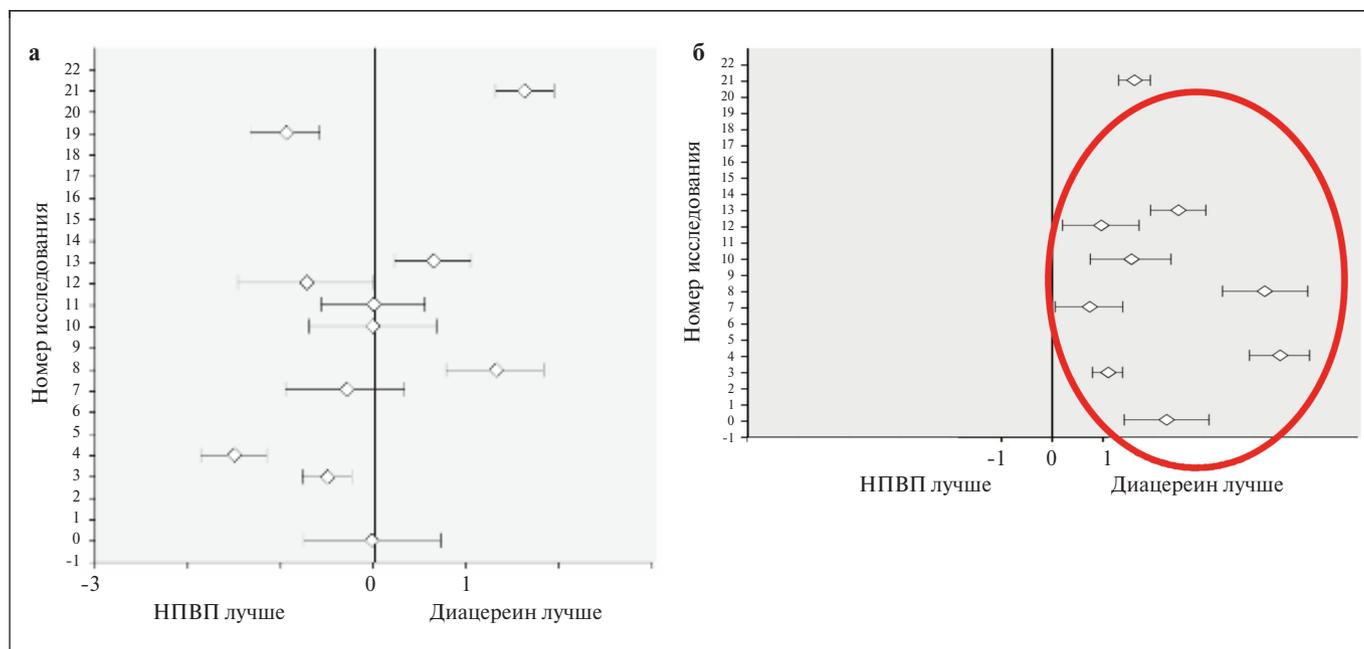


Рис. 1. Д в сравнении с НПВП. Показатель «боль» (оценка по Глассу): отсутствие различий в конце периода лечения (а) и через 3 мес после его отмены (б)
Fig. 1. D compared with NSAIDs. Pain score (Glass score): no difference at the end of the treatment period (a) and 3 months after its withdrawal (b)

Данные метаанализа 19 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых оценивались эффективность и безопасность Д у пациентов с ОА ТБС и КС, подтверждают выраженный обезболивающий эффект препарата, сравнимый с действием НПВП и превосходящий его через 3 мес после отмены терапии (рис. 1, а, б) [28].

В международном многоцентровом двойном слепом РКИ DISSCO [29], оценивалась динамика болевого синдрома по WOMAC у пациентов со II–III стадией ОА КС по классификации Kellgren–Lawrence при исходной интенсивности боли ≥ 4 по числовой рейтинговой шкале, получавших целекоксиб 200 мг/сут (n=193) или Д 100 мг/сут (n=187). После 6 мес лечения значимых различий по данному показателю в исследуемых группах не выявлено (рис. 2). Результаты этой работы позволили сделать следующие выводы: 1) Д был сопоставим по эффективности с целекоксибом при лечении больных ОА КС с умеренной и сильной болью, он также продемонстрировал хороший профиль безопасности и переносимости; 2) положительное соотношение пользы и риска при лечении этим препаратом ОА КС позволяет рассматривать его как альтернативу ингибиторам циклооксигеназы 2.

Заслуживают внимания результаты открытого 3-месячного РКИ, в котором изучались эффективность и переносимость Д у больных ОА КС с вторичным рецидивирующим синовитом [30]: 68 пациентов получали Д по 100 мг/сут, 65 лиц группы сравнения – комбинацию хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) по 1000 мг/сут

+ мелоксикам по 7,5 мг/сут. После 3 мес терапии в обеих группах было выявлено уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и улучшение функциональной активности по индексу Лекена. В течение 3 мес после окончания лечения в группе Д в полости пораженного КС не обнаружено увеличения выпота. Его объем на момент окончания терапии и в конце наблюдения в среднем составлял соответственно $5,86 \pm 3,10$ и $6,12 \pm 1,09$ мл ($p > 0,05$). В группе сравнения отмечено существенное увеличение количества экссудата (с $21,70 \pm 6,29$ до $29,16 \pm 3,63$ мл; $p < 0,05$).

Структурно-модифицирующее действие Д было подтверждено в 3-летнем наблюдательном плацебо-контролируемом исследовании ECHODIAN, включавшем пациентов с ОА ТБС (n=507) [31]. К концу наблюдения в группе Д по

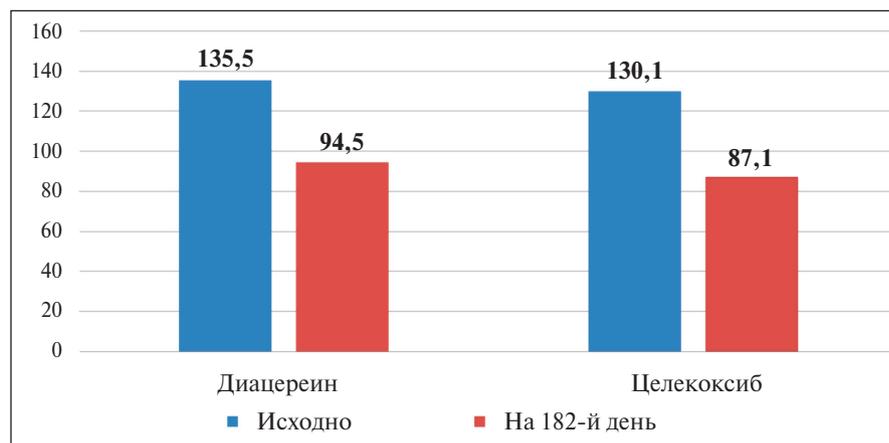


Рис. 2. Динамика боли по WOMAC (0–240 см) на фоне терапии Д или целекоксибом у пациентов с ОА КС
Fig. 2. Dynamics of pain according to WOMAC (0–240 cm) during therapy with D or celecoxib in patients with knee OA

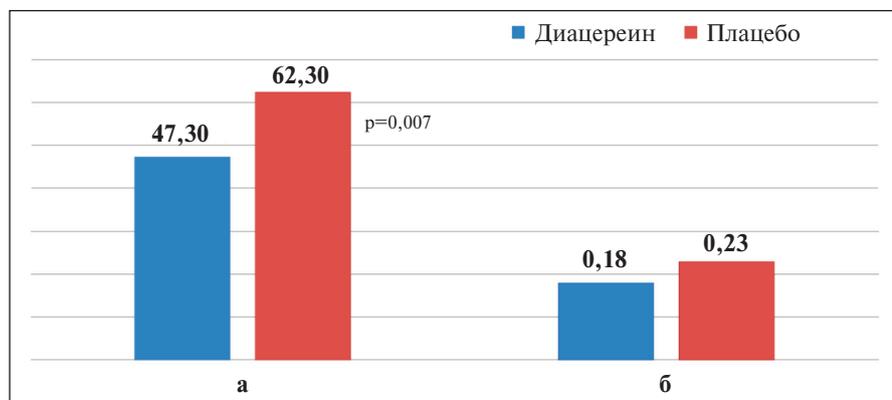


Рис. 3. Частота рентгенологического прогрессирования ОА ТБС у больных, получавших Д или плацебо, в течение 3 лет наблюдения, % (а); скорость уменьшения ширины суставной щели, в мм/год (б)

Fig. 3. Frequency of radiographic progression of hip OA in patients treated with D or placebo during 3 years of follow-up, % (a); the rate of decrease in the width of the joint space, in mm/year (b)

сравнению с группой плацебо зарегистрированы статистически значимо меньшее количество пациентов с рентгенологическим прогрессированием ОА (47,3 и 62,3%; $p=0,007$) и скорость сужения суставной щели (0,18 и 0,23 мм/год соответственно; рис. 3). У больных, получавших Д, прогрессирование сужения суставной щели не менее чем на 0,5 мм наблюдалось реже и в более поздние сроки, чем в группе плацебо. Средняя скорость сужения суставной щели в группе плацебо была стабильной – 0,19 мм/год. На фоне терапии Д суставная щель за 1-й год сужалась в среднем на 0,18 мм, за 2-й год – на 0,14 мм и за 3-й год – на 0,13 мм. Таким образом, по мере увеличения длительности приема препарата сужение суставной щели замедлялось. Тотальное эндопротезирование ТБС в период лечения и через 3 мес после его завершения в группе Д потребовалось 14,5% пациентов, а в группе плацебо – 19,8%.

Интересны данные наблюдательного исследования, проведенного в реальной клинической практике Л.Н. Елисеевой и соавт. [32]. Его целью была ретроспективная оценка эффективности и безопасности Д (Диартрин) при лечении пациентов с ОА. В исследовании участвовали 28 пациентов с ОА КС и 25 – с ОА ТБС III–IV стадии, включенных в лист ожидания тотального эндопротезирования со сроком более чем 3–4 мес. Д назначался в дозе 50 мг/сут в течение первых 3–4 нед с последующим увеличением дозы до 100 мг/сут. Анальгетическую эффективность оценивали по ВАШ (100 мм). Безопасность определяли по наличию неблагоприятных реакций (НР), в том числе со стороны ЖКТ, а также по изменению лабораторных показателей. Средний возраст пациентов с ОА ТБС составил $62,2 \pm 3,4$ года, с ОА КС – $60 \pm 4,6$ года. Интенсивность боли по ВАШ при ОА ТБС исходно достигала в среднем $68,3 \pm 11,3$ мм, при ОА КС – $70,6 \pm 8,8$ мм. На фоне терапии выраженность боли снизилась до $56,0 \pm 10,2$ и $42,1 \pm 9,3$ мм соответственно. При этом потребность в применении НПВП уменьшилась с 92,0 до 64,0% при ОА ТБС и с 92,86 до 85,71% при ОА КС. В период пред- и послеоперационного наблюдения НР, связанных с приемом Диартрина, не выявлено. Уровень глюкозы, креатинина и скорость клубочковой фильтрации на фоне терапии существенно не менялись. Сделан вывод о том, что включение в комплексную терапию Диартрина позволяет отказаться от

приема НПВП или значительно снизить их дозу при сохранении анальгетического и противовоспалительного эффекта у пожилых пациентов с поздними стадиями ОА. Отсутствие значимых НР указывает на безопасность применения Д у пациентов с ОА и коморбидными состояниями, в том числе при наличии противопоказаний для назначения НПВП.

В настоящее время опубликовано много исследований, свидетельствующих о позитивном влиянии Д на углеводный и липидный обмен, о его гепатопротективном и противоопухолевом эффекте, положительном влиянии на функцию щитовидной железы, снижении риска развития язвенного колита, язвы желудка, почечной недостаточности, а также о позитивной роли в

лечении буллезного эпидермолиза и заболеваний пародонта [33]. Особый практический интерес представляют результаты исследований, доказывающих положительный метаболический эффект Д у больных ОА с СД 2-го типа и ожирением [34].

В эксперименте было показано, что у мышей, получавших корм с высоким содержанием насыщенных жиров, Д улучшал состояние эндоплазматического ретикула и приводил к заметному уменьшению уровня глюкозы натощак, снижению инфильтрации макрофагами жировой ткани и синтеза провоспалительных медиаторов. Отмечалось повышение чувствительности к инсулину в основном в печени и жировой ткани. Эти результаты позволяют говорить о том, что терапия Д может снижать инсулинорезистентность при ожирении за счет подавления субклинического воспаления. Авторы предположили, что этот препарат может использоваться в качестве альтернативного средства для лечения инсулинорезистентности [35].

Опубликованы данные о влиянии Д на секрецию инсулина и метаболический контроль при СД 2-го типа [34]. Было проведено двойное слепое РКИ, в котором участвовали 40 взрослых пациентов с СД 2-го типа, не получавших медикаментозного лечения. Оценивался уровень ИЛ1 β , ФНО α , ИЛ6, глюкозы натощак до начала лечения и через 2 мес после его окончания. После рандомизации 20 больных получали Д (50 мг 1 раз в сутки в течение первых 15 дней и далее 2 раза в сутки еще 45 дней). Остальным пациентам назначали плацебо. На фоне лечения Д наблюдался значительный рост начальной (с 102 ± 63 до 130 ± 75 пмоль/л; $p < 0,01$) и общей (с 178 ± 91 до 216 ± 99 пмоль/л) секреции инсулина. Было также отмечено существенное снижение показателей гликемии натощак (с $7,9 \pm 1,4$ до $6,8 \pm 1,0$ ммоль/л) и уровня гликированного гемоглобина – HbA1c (с $8,3 \pm 1,0$ до $7,0 \pm 0,8$; $p \leq 0,001$). Аналогичные результаты были получены в систематическом обзоре 5 РКИ ($n=278$) [36] и метаанализе 7 РКИ [37], в которых оценивалось влияние Д на кардиометаболический профиль у пациентов с СД 2-го типа. Результаты этих исследований убедительно показывают, что у больных ОА с сопутствующим СД 2-го типа Д позволяет достичь снижения уровня HbA1c (средневзвешенная разница 0,73; 95% доверительный интервал, ДИ от -1,25 до -0,21; $p=0,006$) и индекса

массы тела (среднеэвзвешенная разница $-0,55$; 95% ДИ от $-1,03$ до $-0,07$; $p=0,026$).

По данным другого исследования, 3-месячный курс лечения Д больных ОА КС, страдавших СД 2-го типа, не влиял на жировую массу тела и показатели липидного обмена. При этом наблюдались снижение препрандиальной гликемии, возрастание функциональной способности β -клеток поджелудочной железы и улучшение инсулиночувствительности по метаболическому индексу [38].

Положительное влияние Д на функцию эндотелия у пациентов с ОА и АГ установлено в открытом проспективном когортном исследовании, включавшем 47 пациентов в возрасте 44–69 лет с ОА КС I–II стадии [39]. Выраженность артралгий составляла ≥ 40 мм по ВАШ. Все больные имели АГ I–II степени и получали гипотензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция и др.), в том числе в течение всего срока наблюдения, в стабильных дозах. В исследование не включали пациентов с тяжелой коморбидной патологией (ИБС, сердечная недостаточность, СД, выраженные нарушения функции печени и почек).

Участники исследования были рандомизированы блочным методом в две группы: пациентам основной группы назначали Д по 50 мг 2 раза в день и парацетамол, пациентам группы контроля – только парацетамол. Предшествующая анальгетическая и симптоматическая терапия ОА была сопоставимой в обеих группах. Оценивались выраженность болевого синдрома по ВАШ, индекс Лекена. Больных обследовали на момент включения в исследование и через 45 дней после начала терапии. Для оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции использовался метод J. Hladovec (1978), который заключается в изоляции клеток эндотелия. В конце наблюдения у пациентов обеих групп было отмечено уменьшение индекса Лекена и боли по ВАШ, в то время как потребность в парацетамоле и количество циркулирующих эндотелиоцитов снизились только в основной группе.

С учетом способности Д уменьшать синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α) и гипотезы об участии воспалительных изменений в патогенезе ремоделирования левого желудочка после инфаркта миокарда на экспериментальной модели инфаркта миокарда у крыс было изучено влияние Д на желудочковое ремоделирование [40]. Основная группа животных в течение 4 нед получала

Д по 80 мг/сут, группа контроля – физиологический раствор. На фоне использования Д по сравнению с контролем снижались конечные диастолический и систолический объемы и уменьшался фиброз в левом желудочке. Сделан вывод об улучшении желудочкового ремоделирования при приеме Д за счет частичного блокирования пути ядерного фактора транскрипции.

Закключение

Таким образом, многочисленные проспективные когортные исследования, посвященные изучению эффективности Д при ОА, дают основание полагать, что главным преимуществом этого препарата являются пролонгированное противовоспалительное и анальгетическое действие, а также хорошая переносимость, что позволяет контролировать симптомы заболевания и улучшать качество жизни пациентов с ОА. Структурно-модифицирующий эффект Д связан со стимуляцией синтеза протеогликанов суставного хряща при длительном применении. Препарат также предупреждает аномальное ремоделирование субхондральной кости, способствуя снижению риска прогрессирования ОА и отсрочке тотального эндопротезирования суставов.

Важно отметить, что Д может использоваться в качестве анальгетической терапии для улучшения функционального состояния суставов у больных ОА с ожирением и СД 2-го типа. Для достижения развернутого клинического эффекта у пациентов с ОА, коморбидных как по ожирению, так и по СД 2-го типа, требуется как минимум 3-месячный курс лечения Д в дозе 100 мг/сут. Кроме того, у больных ОА с сопутствующим СД 2-го типа Д может применяться в составе комплексной терапии для достижения более полной компенсации гипергликемии.

Согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов по ведению больных ОА с коморбидностью, ряд пациентов с ССЗ имеет существенные ограничения для назначения НПВП [41]. Важно, что на протяжении более чем 20 лет применения Д не зарегистрировано ни одного сообщения о развитии острого коронарного синдрома. Полученные данные об отсутствии сердечно-сосудистых НР у этого препарата позволяют рекомендовать его пациентам с ОА и сердечно-сосудистой коморбидностью, особенно в случае наличия противопоказаний для назначения НПВП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Мазуров ВИ, Трофимова АС, Трофимов ЕА. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита. Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2016;2(8):116–24. [Mazurov VI, Trofimova AS, Trofimov EA. Risk factors and some aspects of osteoarthritis pathogenesis. *Vestnik SZGMU im. I.I. Mechnikova*. 2016;2(8):116–24. (In Russ.)].
- Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–4. [Balabanova RM, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(2):120–4. (In Russ.)].
- Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4–13. [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Rasprostranennost' revmaticheskikh zabolevaniy v populyatsiyakh vzroslogo naseleniya Rossii i SShA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;46(4):4–13. (In Russ.)].
- Олюнин Ю.А, Никишина НЮ. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017;11(3):121–8. [Olyunin Yu.A, Nikishina NYu. Osteoarthritis: Key elements in its pathogenesis and current agents for pathogenetic therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):121–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-121-128
- Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Лиля АМ. Дицереин в лечении остеоартрита у больных с коморбидностью. Современная ревматология. 2018;12(4):54–8 [Sharapova EP, Alekseeva LI, Lila AM. Diacerein in the treatment of osteoarthritis in patients with comorbidity. *Sovremennaya rev-*

- matologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):54-8. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-54-58
6. Шостак НА, Правдюк НГ, Клименко АА и др. Остеоартрит и ассоциированная патология – клинико-патогенетические взаимосвязи. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(11(II)):44-7. [Shostak NA, Pravdyuk NG, Klimentko AA, et al. Osteoarthritis and associated pathology – clinical and pathogenetic relationships. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;3(11(II)):44-7. (In Russ.)].
 7. Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Остеоартроз и метаболический синдром. *Фарматека*. 2015;(17):15-9. [Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis and metabolic syndrome. *Farmateka*. 2015;(17):15-9. (In Russ.)].
 8. Jiang L, Tian W, Wang Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012 May;79(3):291-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015. Epub 2011 Jul 30.
 9. Красивина ИГ. Особенности гонартроза у больных ожирением и сахарным диабетом. *Международный эндокринологический журнал*. 2011;(3):113-23. [Krasivina IG. Features of gonarthrosis in obese and diabetic patients. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2011;(3):113-23. (In Russ.)].
 10. Silawal S, Willauschus M, Schulze-Tanzil G, et al. IL-10 Could Play a Role in the Interrelation between Diabetes Mellitus and Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 12;20(3):768. doi: 10.3390/ijms20030768.
 11. Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov; 64(11):1539-41. doi: 10.1136/ard.2005.039263. Epub 2005 Aug 17.
 12. Findlay DM. Review: Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Dec;46(12):1763-8. doi: 10.1093/rheumatology/kem191. Epub 2007 Aug 10.
 13. Alekseeva LI, Nasonov EL. Osteoarthritis and comorbidities. *Medicographia*. 2013;35(2):152-157.
 14. Перова НВ, Озерова ИН, Александрович ОВ и др. Клиническое значение инсулинорезистентности при нормогликемии натощак. *Кардиология*. 2011;(8):49-53. [Perova NV, Ozerova IN, Aleksandrovich OV, et al. Clinical significance of insulin resistance in fasting normoglycemia. *Kardiologiya*. 2011;(8):49-53. (In Russ.)].
 15. Rosa SC, Ruffino AT, Judas FM, et al. Role of glucose as a modulator of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic human chondrocytes. *J Cell Biochem* 2011 Oct;112(10):2813-24. doi: 10.1002/jcb.23196
 16. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Тельшев КА. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология*. 2019;13(2):4-8. [Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):4-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8
 17. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2019;11(II):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis, taking into account updated international recommendations. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;11(II):48-52. (In Russ.)].
 18. Алексеева ЛИ. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *PMЖ*. 2019;(4):2-6. [Alekseeva LI. Update of clinical recommendations for the treatment of osteoarthritis patients in 2019. *RMZh*. 2019;(4):2-6. (In Russ.)].
 19. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr 30. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
 20. Molnar V, Maticic V, Kodvanj I, et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 26;22(17):9208. doi: 10.3390/ijms22179208.
 21. Neogi T, Guermazi A, Roemer F, et al. Association of Joint Inflammation With Pain Sensitization in Knee Osteoarthritis: The Multicenter Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Mar;68(3):654-61. doi: 10.1002/art.39488.
 22. Jenei-Lanzl Z, Meurer A, Zaucke F. Interleukin-1 signaling in osteoarthritis - chondrocytes in focus. *Cell Signal*. 2019 Jan;53:212-23. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.10.005.
 23. Wang X, Li F, Fan C, et al. Effects and relationship of ERK1 and ERK2 in interleukin-1-induced alterations in MMP3, MMP13, type II collagen and aggrecan expression in human chondrocytes. *Int J Mol Med*. 2011 Apr;27(4):583-9. doi: 10.3892/ijmm.2011.611.
 24. Pelletier JP. Diacerein reduces the excess synthesis of bone remodeling factors by human osteoblast cells from osteoarthritic subchondral bone. *J Rheumatol*. 2001 Apr;28(4):814-24.
 25. Boileau C, Tat SK, Pelletier JP, et al. Diacerein inhibits the synthesis of resorptive enzymes and reduces osteoclastic differentiation/survival in osteoarthritic subchondral bone: a possible mechanism for a protective effect against subchondral bone remodeling. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R71. doi: 10.1186/ar2444. Epub 2008 Jun 25.
 26. Pasin JSM, Ferreira APO, Saraiva ALL, et al. Diacerein decreases TNF-alpha and IL-1beta levels in peritoneal fluid and prevents Baker's yeast-induced fever in young rats. *Inflamm. Res*. 2010;59(3):189-96. doi: 10.1007/s00011-009-0085-8.
 27. Martin G, Bogdanowicz P, Domagala F, et al. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: a potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis. *Inflammation*. 2003 Aug;27(4):233-46. doi: 10.1023/a:1025040631514.
 28. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1899-906. Doi 10.1001/archinte.166.17.1899.
 29. Pelletier JP, Raynaud JP. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1;59(12):3858-68. doi: 10.1093/rheumatology/keaa072.
 30. Удовика МИ. Диациреин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов с вторичным рецидивирующим синовитом. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):614-8. [Udovika MI. Diacerein as the drug of choice in the treatment of osteoarthritis of the knee joints with secondary recurrent synovitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(6):614-8. (In Russ.)].
 31. Dougados M, Nguen M, Berdah L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2539-47. doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::aid-art434>3.0.co;2-t.
 32. Елисеева ЛН, Бочарникова МИ, Бледнова АЮ, Жихарева ОА. Актуальные вопросы выбора базисной терапии остеоартрита. *PMЖ*. 2021;(10):37-42. [Eliseeva LN, Bocharnikova MI, Blednova AYU, Zhikhareva OA. Topical issues of the choice of basic therapy for osteoarthritis. *RMZh*. 2021;(10):37-42. (In Russ.)].
 33. Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K, et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov;131:110594. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110594. Epub 2020 Aug 25.
 34. Ramos-Zavala MG, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2011 Jul;34(7):1591-4. doi: 10.2337/dc11-0357.
 35. Tobar N, Oliveira AG, Guadagnini D, et al. Diacerein improves glucose tolerance

- and insulin sensitivity in mice on a high-fat diet. *Endocrinology*. 2011 Nov;152(11):4080-93. doi: 10.1210/en.2011-0249. Epub 2011 Sep 6.
36. Guo S, Guo X, Zhang H, et al. The Effect of Diacerein on Type 2 Diabetic Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. *J Diabetes Res*. 2020 Feb 10;2020:2593792. doi: 10.1155/2020/2593792. eCollection 2020.
37. Nowrouzi-Sohrabi P, Tabrizi R, Jalali M, et al. Effects of Diacerein Intake on Cardio-metabolic Profiles in Type 2 Diabetics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Curr Med Chem*. 2021;28(4):840-52. doi: 10.2174/0929867327666200728134755.
38. Широкова КЮ. Клинико-метаболические аспекты применения диацереина у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2-го типа. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ярославль; 2017. [Shirokova KYu. Clinical and metabolic aspects of the use of diacerein in patients with osteoarthritis of the knee joints, comorbid obesity and type 2 diabetes mellitus. Autoref. diss. cand. med. sci. Yaroslavl'; 2017].
39. Успенский ЮП, Иванов СВ, Фоминых ЮА, Рахов ДА. Влияние диацереина на клиническое течение остеоартрита и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией. *Лечащий Врач*. 2018;(4):40. [Uspenskii YuP, Ivanov SV, Fominykh YuA, Rakhov DA. Effect of diacerein on the clinical course of osteoarthritis and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Lechashchii Vrach*. 2018;(4):40. (In Russ.)].
40. Torina AG, Reichert K, Lima F, et al. Diacerein improves left ventricular remodeling and cardiac function by reducing the inflammatory response after myocardial infarction. *PLoS One*. 2015 Mar 27;10(3):e0121842. doi: 10.1371/journal.pone.0121842. eCollection 2015.
41. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(Прил. 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(Suppl. 1):1-29 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.06.2022/23.07.2022/28.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биннофарм Групп». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Binnopharm group. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Беляева И.Б. <https://orcid.org/0000-0002-7981-6349>.

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>