

Эволюция терапии остеоартрита: синергизм комбинированного применения диацереина и хондроитина сульфата

Наумов А.В.^{1,2}, Унковский А.В.¹, Ховасова Н.О.^{1,2}, Фокеев Д.К.¹,
Деменок Д.В.¹, Мешков А.Д.¹

¹ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» и ²кафедра болезней старения
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

^{1,2}Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Остеоартрит (ОА) — одно из наиболее распространенных заболеваний суставов. Перспективной и целесообразной комбинацией для его лечения представляется сочетание диацереина и хондроитина сульфата (ХС). Данные о механизмах действия этих препаратов позволяют предположить их синергический эффект в отношении разных звеньев патогенеза ОА.

Целью настоящего исследования являлось изучение безопасности и эффективности применения комбинированного препарата — диацереин + ХС (Диафлекс Хондро) при ОА коленных суставов.

Материал и методы. В исследование включено 180 пациентов с ОА коленных суставов, которые были разделены на три равные группы. В 1-й группе назначался диацереин + ХС, во 2-й — монотерапия диацереином, в 3-й — ХС. Эффективность терапии оценивали по динамике интенсивности боли по ВАШ, счета по WOMAC (подразделы «Боль», «Скованность», «Функция»), количеству принятых доз ибупрофена за период наблюдения. Комбинированный препарат применялся в суточной дозе 100 мг диацереина + 800 мг ХС в сравнении с 1000 мг ХС и 100 мг диацереина, назначавшихся в виде монотерапии. Длительность лечения составила 16 нед. Для оценки безопасности регистрировали возникшие на фоне терапии случаи нежелательных явлений (НЯ).

Результаты и обсуждение. Диафлекс Хондро статистически значимо превосходил по эффективности оба варианта монотерапии по влиянию на интенсивность боли как по ВАШ, так и по WOMAC на протяжении всего периода наблюдения. Если на 4-й неделе наблюдения снижение интенсивности боли по ВАШ составляло в 1-й группе (комбинированный препарат) $11,07 \pm 9,80$ мм, то на 16-й неделе — уже $33,78 \pm 14,17$ мм, во 2-й группе (диацереин) соответственно — $9,48 \pm 13,15$ и $27,12 \pm 14,77$ мм, в 3-й группе (ХС) — $8,05 \pm 11,31$ и $21,87 \pm 14,57$ мм. Показатели WOMAC также претерпели положительную динамику: уменьшение боли в 1-й группе на 8-й неделе достигало 12,72 балла, а к 16-й неделе оно составляло 21,8 балла, во 2-й группе — соответственно 9,13 и 18,35 балла, в 3-й группе — 8,6 и 16,38 балла.

При оценке динамики потребности в дополнительном приеме ибупрофена обнаружено статистически значимое превосходство комбинированного препарата перед монотерапией ХС ($p=0,004$). Количество принятых доз ибупрофена за 16 нед терапии составило при использовании комбинированного препарата $13,58 \pm 13,96$, диацереина — $19,45 \pm 15,19$, ХС — $27,03 \pm 22,56$.

Всего за время наблюдения в трех группах зарегистрировано 12 случаев НЯ, которые характеризовались легкой степенью и проявлялись в виде нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Заключение. У пациентов с ОА коленных суставов II–III стадии применение комбинированного препарата диацереина и ХС (Диафлекс Хондро) показало лучшие результаты, чем монотерапия диацереином или ХС.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; лечение; комбинированный препарат; диацереин; хондроитина сульфат.

Контакты: Антон Вячеславович Наумов; nanton78@gmail.com

Для цитирования: Наумов АВ, Унковский АВ, Ховасова НО, Фокеев ДК, Деменок ДВ, Мешков АД. Эволюция терапии остеоартрита: синергизм комбинированного применения диацереина и хондроитина сульфата. Современная ревматология. 2025;19(4):60–65. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-60-65>

Evolution of osteoarthritis therapy: synergy of combined use of diacerein and chondroitin sulfate

Naumov A.V.^{1,2}, Unkovsky A.V.¹, Khovasova N.O.^{1,2}, Fokeev D.K.¹, Demenok D.V.¹,
Meshkov A.D.¹

¹Russian Gerontological Scientific and Clinical Center and ²Department of Aging-Associated Diseases,
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russia (Pirogov University), Moscow

^{1,2}16, 1st Leonova Street, Moscow 129226, Russia

Osteoarthritis (OA) is one of the most common joint disorders. A promising and rational treatment combination is diacerein with chondroitin sulfate (CS). Their mechanisms of action suggest a potential synergistic effect on various pathogenetic pathways of OA.

Objective: to evaluate the safety and efficacy of a combined preparation of diacerein and CS (Diaflex Chondro) in patients with knee OA.

Material and methods. The study included 180 patients with knee OA, randomized into three equal groups. Group 1 received a combination of diacerein and CS, Group 2 received diacerein monotherapy, and Group 3 received CS monotherapy. Treatment efficacy was assessed using changes in pain intensity on the Visual Analogue Scale (VAS), WOMAC scores (Pain, Stiffness, Function subscales), and the number of ibuprofen doses taken during the 16-week treatment period. The daily dosage of the combination therapy was 100 mg diacerein + 800 mg CS, compared with 1000 mg CS or 100 mg diacerein in monotherapy. Adverse events (AEs) were recorded to assess safety.

Results and discussion. The combination therapy (Diaflex Chondro) demonstrated statistically significant superiority over both monotherapy groups in reducing pain intensity (VAS and WOMAC) throughout the 16-week study. At week 4, the VAS pain reduction in Group 1 was 11.07 ± 9.80 mm and reached 33.78 ± 14.17 mm by week 16. In Group 2, the reduction was 9.48 ± 13.15 mm at week 4 and 27.12 ± 14.77 mm at week 16. In Group 3, these values were 8.05 ± 11.31 mm and 21.87 ± 14.57 mm, respectively. WOMAC pain scores also improved: Group 1 showed a reduction of 12.72 points at week 8 and 21.8 points at week 16; Group 2 — 9.13 and 18.35 points; Group 3 — 8.6 and 16.38 points, respectively.

The need for additional ibuprofen use was significantly lower in the combination group compared to CS monotherapy ($p=0.004$). The average number of ibuprofen doses over 16 weeks was 13.58 ± 13.96 (combination), 19.45 ± 15.19 (diacerein), and 27.03 ± 22.56 (CS).

Twelve AEs were reported across the three groups, all mild and related to gastrointestinal disturbances.

Conclusion. In patients with stage II–III knee OA, the combination of diacerein and CS (Diaflex Chondro) proved more effective than either agent used alone.

Keywords: knee osteoarthritis; treatment; combination therapy; diacerein; chondroitin sulfate.

Contact: Anton Vyacheslavovich Naumov; nanton78@gmail.com

For citation: Naumov AV, Unkovsky AV, Khovasova NO, Fokeev DK, Demenok DV, Meshkov AD. Evolution of osteoarthritis therapy: synergy of combined use of diacerein and chondroitin sulfate. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(4):60–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-60-65>

Одним из наиболее распространенных заболеваний суставов является остеоартрит (ОА), частота которого составляет около 15–18% [1–3]. По мнению профильных ассоциаций, ОА представляет собой значимую медико-социальную проблему. Это связано и с его распространенностью, которая увеличивается по мере старения населения, и с его последствиями. По данным исследования ЭВКАЛИПТ, ОА является более чем у 60% пациентов старше 65 лет [4, 5]. В сериях эпидемиологических исследований последних лет установлено независимое негативное влияние ОА на сердечно-сосудистую, онкологическую и общую смертность [6, 7]. Более того, в ряде работ доказаны общие патогенетические механизмы прогрессирования ОА у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом с точки зрения патогенеза соматической патологии [8]. Вместе с тем публикации последних лет четко указывают на неудовлетворенность большинства пациентов с ОА назначенной терапией [9]. Продолжает накапливаться информация о рисках применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), что заставляет пересматривать стратегию терапии ОА. Растет число пациентов, которые отмечают значительное снижение эффективности ранее успешного длительного использования препаратов из группы симптоматических средств замедленного действия для лечения ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA, или болезнь-модифицирующие препараты при остеоартрите — Disease-Modifying Osteoarthritis Drug), например глюкозамина, хондроитина сульфата (ХС), неомыляемых соединений авокадо и сои, а это требует поиска новых средств, в том числе комбинированных, для продолжительной терапии.

Молекулярные и биохимические изменения в тканях сустава при ОА соответствуют воспалению [10]. Воспаление при ОА является низкоинтенсивным, однако его способность к хронизации при отсутствии ярких клинических проявлений,

типичных для других воспалительных заболеваний суставов, вносит решающий вклад в прогрессирование болезни. Механическое повреждение компонентов сустава приводит к высвобождению DAMPs (молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением — HMGB1, S100-белки и фибронектин), которые связываются с Toll-подобными рецепторами на поверхности синовиоцитов, макрофагов и хондроцитов. Макрофаги, активированные DAMPs, продуцируют воспалительные цитокины — интерлейкин (ИЛ) 1 β , фактор некроза опухоли α (ФНО α) и ИЛ6, — которые, в свою очередь, стимулируют выработку металлопротеиназ (ММП), поддерживают хронический воспалительный процесс, способствуют синтезу белков острой фазы [11–13]. Также в ответ на воспаление и механическое повреждение увеличивается уровень активных форм кислорода, что повышает интенсивность воспаления и усиливает процесс повреждения структур сустава [14].

Отмечается тесная ассоциация ОА с другими заболеваниями: у пациентов с ОА вероятность наличия какого-либо сопутствующего заболевания в 1,2 раза выше, чем у лиц без ОА, и в 2,5 раза выше вероятность наличия ≥ 3 сопутствующих патологий. К сопутствующим заболеваниям с наибольшим риском развития относятся: метаболический синдром и ожирение [15], сердечно-сосудистые заболевания (особенно гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца). Отмечается также высокий риск инсульта и других тромбэмболических событий, заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, в частности, язвенной болезни), хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета 2-го типа, депрессии [16, 17]. Последствия ОА ложатся тяжелым бременем на систему здравоохранения, а учитывая общую тенденцию к увеличению продолжительности жизни и старению населения, экономические затраты, связанные с ОА, будут неуклонно расти [4, 18–21].

Традиционно основной группой фармакологических средств для лечения ОА являются НПВП. Они используются в качестве симптом-модифицирующей терапии, позволяющей снижать интенсивность боли. Однако их применение сопряжено со значительными ограничениями (данная терапия не влияет на основные звенья патогенеза ОА, обуславливающие развитие хронического низкоинтенсивного воспаления) и повышением сердечно-сосудистого риска, в том числе тромбоэмболических осложнений [22–24], риска прогрессирования ХБП [25], осложнений со стороны ЖКТ [26]. Однако в настоящее время в клинической практике недостаточно назначения средств, направленных исключительно на устранение симптомов. Учитывая накопившийся объем данных о препаратах группы SYSADOA (ХС, глюкозамин, диацереин), свидетельствующий об их патогенетическом действии на воспаление и поддержание гомеостаза экстрацеллюлярного матрикса, целесообразность использования этих средств в каждом случае лечения ОА не вызывает сомнения.

Терапия ОА направлена прежде всего на уменьшение низкоинтенсивного воспаления, коррекцию метаболических нарушений и улучшение функции сустава.

Говоря о возможностях контроля как симптомов, так и патогенетических механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования ОА, необходимо особо отметить препарат диацереин (диацетилреин). Диацереин отличается от НПВП механизмом действия: он не является прямым ингибитором циклооксигеназы, а значит, при его приеме у пациентов не наблюдается нежелательных явлений (НЯ), характерных для НПВП (риск тромбоэмболических осложнений, ulcerогенное действие, нефротоксичность и т. д.), что делает его препаратом выбора у полиморбидных пациентов.

Диацереин — производное антрахинона, основным активным метаболитом которого служит реин. Препарат оказывает многофакторное влияние на течение воспалительных реакций при ОА. Диацереин подавляет активность ИЛ1 β , одного из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в процессе дегенерации хряща, следствием чего становится снижение выработки ММП (ММП1, ММП3 и ММП13), которые разрушают коллаген и протеогликан хрящевого матрикса. Он также уменьшает экспрессию других провоспалительных медиаторов, включая ФНО α и ИЛ6. Кроме того, диацереин подавляет выработку провоспалительных адипокинов (лептин, резистин), что может быть особенно полезно для пациентов с ожирением. После прекращения приема диацереина его терапевтический эффект сохраняется еще несколько месяцев благодаря способности препарата модулировать воспалительные и дегенеративные процессы в суставе [27–29].

Согласно данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, проведенного в Китае, не было выявлено существенных различий между диацереином и НПВП по влиянию на интенсивность боли и скованность в суставах по WOMAC и визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в период лечения, однако и пациенты, и исследователи считали диацереин более эффективным [30]. Кроме того, диацереин превосходил НПВП в улучшении симптоматики ОА коленных суставов по WOMAC и ВАШ в течение наблюдения после окончания лечения [30–32].

За последние 20 лет накоплены убедительные фундаментальные и клинические доказательства патогенетической и клинической эффективности ХС [33], что позволило Европейскому обществу по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) в рекомендациях 2019 г. выделить ХС как средство базисной терапии ОА. ХС относится к классу природных гликозаминогликанов и представляет собой неразветвленный сложный полисахарид, состоящий из повторяющейся дисахаридной структуры глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина. ХС является ключевым компонентом хрящевого матрикса и синовиальной жидкости, способным замедлять прогрессирование ОА, что было продемонстрировано в различных исследованиях [34, 35]. ХС способен модулировать патофизиологические процессы, развивающиеся при ОА, посредством снижения продукции провоспалительных цитокинов ИЛ1 β и ФНО α , подавления активации NF κ B, уменьшения уровня активных форм кислорода. Кроме того, ХС оказывает защитное действие на структуру хряща и ускоряет его регенерацию, стимулируя выработку протеогликанов и коллагена II типа, усиливая синтез гиалуроновой кислоты, что также улучшает вязкоэластические свойства синовиальной жидкости [36]. По данным метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, каких-либо проблем с безопасностью, связанных с применением ХС, выявлено не было [32, 37, 38].

Как упоминалось выше, в настоящее время появилось много пациентов с ОА, которые на протяжении последних лет принимали SYSADOA, например неомыляемые соединения авокадо и сои, хондроитин или глюкозамин либо их комбинацию, и заявляют о снижении их эффективности. Вместе с тем имеются убедительные данные, демонстрирующие благоприятные результаты использования многокомпонентных средств (например, гликозаминогликан-пептидного комплекса), а также доказательства преимущества комбинированных средств перед монокомпонентными [33, 39, 40]. Существует гипотеза, что комбинация средств, традиционно применяемых в виде монотерапии, позволит повысить эффективность лечения [40]. Перспективной и целесообразной комбинацией представляется сочетание диацереина и ХС. Данные о механизмах действия этих препаратов позволяют предположить их синергический эффект в отношении разных звеньев патогенеза ОА, клинически проявляющийся в более выраженном снижении интенсивности боли, усилении противовоспалительных свойств, хондропротективном и антиоксидантном действии, что может стать перспективным подходом в лечении ОА, особенно у полиморбидных пациентов с высокой скоростью прогрессирования заболевания.

Первым комбинированным препаратом, объединяющим диацереин и ХС, является Диафлекс Хондро¹ (ДХ). В состав 1 капсулы входит 25 мг диацереина + 200 мг ХС.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и безопасности применения ДХ при ОА.

Материал и методы. В исследование включено 180 пациентов с ОФ коленных суставов. Больные были разделены на три равные группы. В 1-й группе назначался диацереин + ХС

¹К.О. Ромфарм Компании С.Р.Л. (Румыния).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Снижение интенсивности боли по ВАШ, мм, M±SD
Reduction in pain intensity (VAS), mm, M±SD

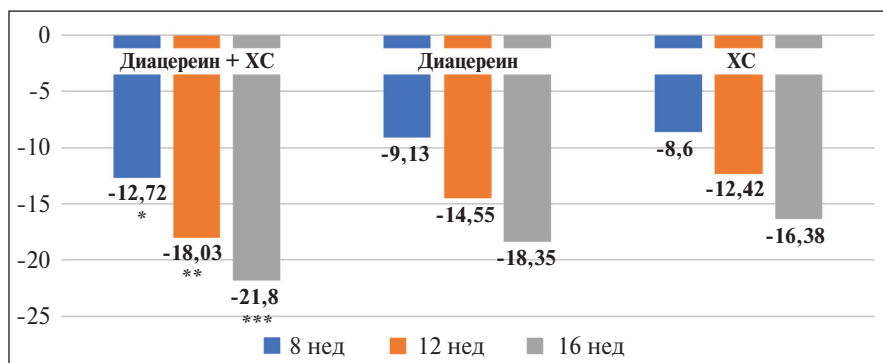
Длительность наблюдения	Диацереин + ХС	Диацереин	ХС	p
4 нед	11,07±9,80	9,48±13,15	8,05±11,31	0,0052
8 нед	17,00±16,37	12,08±11,91	12,72±15,89	0,0026
12 нед	24,82±15,12	18,22±11,68	16,43±13,98	<0,0001
16 нед	33,78±14,17	27,12±14,77	21,87±14,57	<0,0001

(Диафлекс Хондро), во 2-й проводилась монотерапия диацереином (Артродарин®), в 3-й — ХС (Структурм). В качестве показателей эффективности были выбраны динамика интенсивности боли по ВАШ, счета по WOMAC (подразделы «Боль», «Скованность», «Функция», оценка которых проводится с помощью 24 вопросов, позволяющих получить характеристику боли, ригидности суставов и функциональной активности пациентов), количество принятых доз ибупрофена за период наблюдения (1 доза — 400 мг). При этом ДХ применялся в суточной дозе 100 мг диацереина + 800 мг ХС в сравнении с 1000 мг ХС и 100 мг диацереина, назначавшихся в виде монотерапии. Длительность лечения составила 16 нед. Для оценки безопасности регистрировали возникшие на фоне терапии случаи нежелательных явлений (НЯ).

Статистический анализ данных выполнен с использованием программ Statsoft Statistica Professional 13 и Microsoft Excel 2016. Для количественных признаков предварительно оценивалось соответствие закону нормального распределения по критерию Шапиро—Уилка. Для оценки однородности дисперсий применялся тест Левена. Сравнение групп по количественным признакам осуществлялось с помощью параметрического дисперсионного анализа (ANOVA) с последующими множественными сравнениями (критерий Ньюмена—Кейлса) либо непараметрического дисперсионного анализа по критерию Краскела—Уоллиса. Сравнение показателей внутри группы до и после лечения проводилось с использованием Т-критерия для связанных выборок либо критерия Вилкоксона. Сравнение показателей внутри группы до и после лечения выполнялось с использованием критерия Вилкоксона. Внутригрупповые сравнения также проведены с использованием непараметрического дисперсионного анализа повторных измерений (ANOVA Фридмана). Качественные признаки анализировались с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Результаты. Комбинированный препарат Диафлекс Хондро статистически значимо превосходил по эффективности оба варианта монотерапии по влиянию на интенсивность боли как по ВАШ (см. таблицу), так и по WOMAC (см. рисунок) на протяжении всего периода наблюдения.

При оценке динамики потребности в дополнительном приеме симптом-модифицирующей терапии (количества принятых доз ибупрофена) обнаружено статистически значимое превосходство комбинированного препарата диацереин + ХС



Уменьшение интенсивности боли по WOMAC, баллы. * — $p=0,0003$, ** — $p=0,0001$, *** — $p=0,0005$

Reduction in pain intensity (WOMAC), points.

* $p=0,0003$, ** $p=0,0001$, *** $p=0,0005$

перед монотерапией ХС ($p=0,004$). При сравнении групп, получавших комбинированный препарат и диацереин, разница была меньше и не достигала статистической значимости ($p=0,11$). Количество принятых доз ибупрофена (1 доза — 400 мг) за 16 нед терапии составило при использовании Диафлекса Хондро — $13,58 \pm 13,96$, диацереина — $19,45 \pm 15,19$, ХС — $27,03 \pm 22,56$.

Всего за период наблюдения зарегистрировано 12 случаев НЯ, из которых 4 (6,67%) было отмечено в 1-й группе (диацереин + ХС), 6 (10,00%) — в 2-й группе (диацереин) и 2 (3,33%) — в 3-й группе (ХС). Во всех случаях НЯ характеризовались легкой степенью и проявлялись в виде нарушений со стороны ЖКТ (диарея, диспепсия и тошнота, боль в животе). Все НЯ завершились полным разрешением и не потребовали прекращения лечения или назначения дополнительной терапии.

Обсуждение. Таким образом, в группе пациентов с ОА коленных суставов II—III стадии применение комбинированного препарата диацереина и ХС показало лучшие результаты, чем монотерапия диацереином или ХС. У больных, получавших Диафлекс Хондро, наблюдалось более выраженное снижение интенсивности боли на протяжении всего периода наблюдения. У них также отмечалась меньшая потребность во вспомогательной симптоматической терапии. Данные, полученные в клиническом исследовании эффективности и безопасности комбинированного препарата Диафлекс Хондро, указывают на возможность использования его в качестве базисной терапии ОА с учетом синергического фармакологического действия диацереина и ХС.

Несмотря на существенные достижения в изучении патогенеза ОА, определение значения коморбидных заболеваний в его прогрессировании, а также возможной роли препаратов

для лечения артериальной гипертензии и сахарного диабета (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и метформин) в замедлении его развития [41–43], в настоящее время существенно пересматривается стратегия ведения пациентов с ОА. В связи с ростом числа пациентов, у которых монотерапия SYSADOA теряет результативность, встает вопрос о необходимости комбинированной терапии этими препаратами для повышения эффективности лечения.

Очевидно, что наиболее целесообразно комбинировать препараты с разными патогенетическими мишенями. Появление нового лекарственного препарата — комбинации диацереина и ХС (Диафлекс Хондро), расширяет возможности

подавления воспаления и уменьшения симптомов ОА. Сочетанное влияние ХС, который тормозит транслокацию NF-κB, и диацереина, который снижает активность и количество рецепторов к ИЛ1β, может обеспечить более мощное воздействие на воспаление в структурах сустава, чем монотерапия этими препаратами. Данные настоящего исследования подтверждают, что комбинация диацереина и ХС более эффективна, чем каждый из этих препаратов в отдельности.

Заключение. По сути, мы являемся свидетелями эволюции терапии ОА, в которой в настоящее время происходит смещение акцента на использование комбинаций препаратов, имеющих разные патогенетические мишени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sharma L, Kapoor D, Issa S. Epidemiology of osteoarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2006 Mar;18(2):147–56. doi: 10.1097/01.bor.0000209426.84775.f8.
- Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jan;17(1):59–66. doi: 10.1038/s41584-020-00523-9.
- Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):819–828. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.
- Ткачева ОН, Воробьева НМ, Котовская ЮВ и др. Распространенность гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3985. [Tkacheva ON, Vorob'eva NM, Kotovskaya YuV, et al. Prevalence of geriatric syndromes in persons over 65 years: the first results of the EVCALIPT study. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(10):3985. (In Russ.)].
- Наумов АВ, Воробьева НМ, Ховасова НО и др. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Терапевтический архив. 2021;(12):1485–1493. [Naumov AV, Vorob'eva NM, Khovasova NO, et al. The prevalence of osteoarthritis and its association with geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian EVCALIPT epidemiological study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;(12):1485–1493. (In Russ.)].
- Lo K, Au M, Ni J, Wen C. Association between hypertension and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Orthop Translat*. 2021 Jun 12;32:12–20. doi: 10.1016/j.jot.2021.05.003.
- Veronese N, Honvo G, Bruyere O, et al. Knee osteoarthritis and adverse health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Aging Clin Exp Res*. 2023 Feb;35(2):245–252. doi: 10.1007/s40520-022-02289-4. Epub 2022 Nov 4..
- Zhang Y, Wang Y, Zhao C, et al. Effects of blood pressure and antihypertensive drug on osteoarthritis: a mendelian randomized study. *Aging Clin Exp Res*. 2023 Nov;35(11):2437–2444. doi: 10.1007/40520-023-02530-8. Epub 2023 Aug 21.
- Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2082–2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.
- Robinson W, Lepus C, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct;12(10):580–92. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136. Epub 2016 Aug 19.
- Goldenberg DL, Egan MS, Cohen AS. Inflammatory synovitis in degenerative joint disease. *J Rheumatol*. 1982 Mar-Apr;9(2):204–9.
- Berenbaum F, Walker C. Osteoarthritis and inflammation: a serious disease with overlapping phenotypic patterns. *Postgrad Med*. 2020 May;132(4):377–384. doi: 10.1080/00325481.2020.1730669
- Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
- Ansari MY, Ahmad N, Haqqi TM. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols. *Biomed Pharmacother*. 2020 Sep;129:110452. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110452.
- Courties A, Berenbaum F, Sellam J. The Phenotypic Approach to Osteoarthritis: A Look at Metabolic Syndrome-Associated Osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2019 Nov;86(6):725–730. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005
- Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul;72(7):991–1000. doi: 10.1002/acr.24008.
- King LK. Osteoarthritis and comorbidity: time for action. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023 Apr;31(4):423–424. doi: 10.1016/j.joca.2023.01.007.
- Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Jul;74(7):1172–1183. doi: 10.1002/art.42089. Epub 2022 Jun 2.
- GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Aug 21;5(9):e508–e522. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7.
- Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32–9. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanakh klinicheskoy meditsiny*. 2018;46(1):32–9. (In Russ.)].
- Scheuing WJ, Reginato AM, Deeb M, Acer Kasman S. The burden of osteoarthritis: Is it a rising problem? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Jun;37(2):101836. doi: 10.1016/j.berh.2023.101836. Epub 2023 Aug 24.
- McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001388. doi: 10.1371/journal.pmed.1001388. Epub 2013 Feb 12.
- 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674–694. doi: 10.1111/jgs.15767. Epub 2019 Jan 29.
- Наумов АВ, Ховасова НО. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач. Русский медицинский журнал. 2016;(3):197–202. [Naumov AV, Khovasova NO. Recommended therapy for osteoarthritis: new solutions to old

- problems. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;(3):197-202. (In Russ.).
25. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med*. 2007 Mar;120(3):280.e1-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.015.
26. Lanás A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017 Aug 5;390(10094):613-624. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7. Epub 2017 Feb 25.
27. 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.
28. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 10;2014(2):CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
29. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
30. Zeng F, Wang K, Duan H, et al. Diacerein versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2023 Apr 18;18(1):308. doi: 10.1186/s13018-023-03786-6.
31. Каратеев АЕ. Достоинства и недостатки диацирейна. Современная ревматология. 2014;8(4):90-95.
- [Karateev AE. Diacerein: Advantages and disadvantages. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):90-95. (In Russ.).]
32. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z
33. Fernandez-Martin S, Gonzalez-Cantalapiedra A, Munoz F, et al. Glucosamine and Chondroitin Sulfate: Is There Any Scientific Evidence for Their Effectiveness as Disease-Modifying Drugs in Knee Osteoarthritis Pre-clinical Studies? – A Systematic Review from 2000 to 2021. *Animals (Basel)*. 2021 May 29;11(6):1608. doi: 10.3390/ani11061608.
34. Michel BA, Stucki G, Frey D, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):779-86. doi: 10.1002/art.20867
35. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci*. 2007 Dec;96(12):3168-80. doi: 10.1002/jps.20997
36. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014 Jul;78(3):184-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015. Epub 2014 May 1.
37. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):524-33. doi: 10.1002/art.24255.
38. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate is effective in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jul 24;19(1):174. doi: 10.1186/s13075-017-1383-0.
39. Wang Z, Wang R, Yao H, et al. Clinical Efficacy and Safety of Chondroitin Combined with Glucosamine in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022 Jul 25;2022:5285244. doi: 10.1155/2022/5285244.
40. Meng Z, Liu J, Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023 Jan;143(1):409-421. doi: 10.1007/s00402-021-04326-9. Epub 2022 Jan 13.
41. Alimoradi N, Tahami M, Firouzabadi N, et al. Metformin attenuates symptoms of osteoarthritis: role of genetic diversity of Bcl2 and CXCL16 in OA. *Arthritis Res Ther*. 2023 Mar 7;25(1):35. doi: 10.1186/s13075-023-03025-7.
42. Zhu Z, Huang JY, Ruan G, et al. et al. Association of metformin with total joint replacement due to osteoarthritis among patients with type 2 diabetes – A 14 years population-based real world cohort study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2021;29:S431-S432.
43. Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al. Knee osteoarthritis and time-to-all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Mar;33(3):529-545. doi: 10.1007/s40520-020-01762-2. Epub 2021 Feb 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.06.2025/28.07.2025/30.07.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией К.О. Ромфарм Компании С.Р.Л.

Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в сборе данных, разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

The article is sponsored Rompharm Company.

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.

Наумов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>

Унковский А.В. <https://orcid.org/0009-0009-1831-0588>

Ховасова Н.О. <https://orcid.org/0000-0002-3066-4866>

Фокеев Д.К. <https://orcid.org/0009-0007-8575-2015>

Деменок Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-9837-4224>

Мешков А.Д. <https://orcid.org/0000-0002-5187-0108>