

Диацереин в лечении остеоартрита у больных с коморбидностью

Шарапова Е.П., Алексеева Л.И., Лиля А.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Остеоартрит (ОА) относится к заболеваниям с высокой коморбидностью и наиболее часто сочетается с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз), ожирением, сахарным диабетом. В статье рассматривается использование симптоматических препаратов замедленного действия в лечении пациентов с ОА и коморбидностью. Представлен обзор клинических исследований эффективности и безопасности диацереина у больных ОА и его влияния на коморбидность. Обсуждается возможность применения диацереина в качестве альтернативы традиционным нестероидным противовоспалительным препаратам у больных с противопоказаниями к последним.

Ключевые слова: остеоартрит; коморбидность; симптоматические препараты замедленного действия; диацереин.

Контакты: Евгения Павловна Шарапова; 2116i@mail.ru

Для ссылки: Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Лила АМ. Диацереин в лечении остеоартрита у больных с коморбидностью. Современная ревматология. 2018;12(4):54–58.

Diacerein in the treatment of osteoarthritis in patients with comorbidity

Sharapova E.P., Alekseeva L.I., Lila A.M.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Osteoarthritis (OA) belongs to diseases with high comorbidity and is most frequently concurrent with hypertension and other cardiovascular diseases (coronary heart disease, atherosclerosis), obesity, and diabetes mellitus. The paper deals with the use of delayed-release symptomatic medications in the treatment of patients with OA and comorbidity. It reviews clinical trials of the efficacy and safety of diacerein in OA patients and its effect on comorbidity. The paper discusses the possibility of using diacerein as an alternative to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with contraindications to the latter.

Keywords: osteoarthritis; comorbidity; delayed-release symptomatic medications; diacerein.

Contact: Evgenia Pavlovna Sharapova; 2116i@mail.ru

For reference: Sharapova EP, Alekseeva LI, Lila AM. Diacerein in the treatment of osteoarthritis in patients with comorbidity. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(4):54–58.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-54-58

Остеоартрит (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний суставов среди болезней опорно-двигательного аппарата. Встречаемость ОА в популяции коррелирует с возрастом, достигая максимальных значений после 65 лет (60–70%) [1]. Наиболее часто ОА развивается в коленных, тазобедренных суставах, суставах кистей и позвоночника. Более 10% лиц старше 55 лет утрачивают трудоспособность из-за ОА коленных суставов, а у четверти из них развивается тяжелая стойкая потеря трудоспособности [2]. В отчете ВОЗ указано, что ОА коленных суставов занимает 4-е место среди причин инвалидности у женщин и 8-е место у мужчин.

Клинически ОА проявляется прежде всего болевым синдромом и нарушением функции суставов. Прогрессирование ОА сопровождается значимым ухудшением качества жизни пациентов из-за постоянного болевого синдрома, нарушения функционального состояния суставов и часто приводит к инвалидности, что является важной социально-экономической проблемой [3, 4]. Установлено, что ОА относится к заболеваниям с высокой коморбидностью и наиболее часто сочетается с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая

болезнь сердца, атеросклероз), ожирением, сахарным диабетом (СД), хроническими заболеваниями почек, хроническими заболеваниями легких, заболеваниями желудочно-кишечного тракта [5]. Как правило, у больных ОА в возрасте старше 50 лет встречается более пяти болезней [6]. Врач, исследователь и эпидемиолог A.R. Feinstein [7] предложил использовать термин «коморбидность» (от *lat. co* — вместе, *morbus* — болезнь). Н.С. Крамер [8] и Van den M. Akker и соавт. [9] уточнили этот термин, понимая под ним сочетание нескольких хронических заболеваний у одного больного. Высокий уровень смертности у больных ОА объясняется снижением физической активности вследствие поражения суставов нижних конечностей и наличием коморбидных заболеваний, высокая частота которых при ОА значительно затрудняет назначение симптоматической терапии. Дифференцированный подход к применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у больных ОА должен основываться прежде всего на оценке факторов риска развития осложнений на фоне такой терапии. Нерациональное назначение лекарств пациентам с коморбидностью и без учета особенностей их взаимодействия приводит к

резкому возрастанию частоты нежелательных реакций (НР) и усугублению течения всех заболеваний.

Лечение ОА остается сложной проблемой. Оно должно быть направлено на замедление прогрессирования, уменьшение боли и воспаления, снижение риска обострений и улучшение качества жизни. В рекомендациях Международного общества по изучению остеоартрита (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 2014 г. [10] сделана попытка выделить у больных определенные формы ОА с учетом локализации поражения суставов и коморбидности. На основании этого предложен дифференцированный подход к лечению. В рекомендациях подчеркивается необходимость комбинации немедикаментозных и медикаментозных методов лечения ОА. В 2003 г. Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR) выделила группу лекарственных средств, определяемых как препараты замедленного действия для симптоматической терапии ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). В настоящее время многочисленные научные и клинические данные позволяют сделать вывод о возможном наличии структурно-модифицирующего эффекта у этих препаратов.

Наиболее изучено действие хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата — естественных компонентов межклеточного вещества в хряще. Глубокому пониманию цепи последовательных процессов в патогенезе ОА способствовало внедрение генной и молекулярной технологий, благодаря которым были намечены важнейшие точки приложения патогенетической терапии — основные медиаторы воспаления. Особое внимание исследователей привлекает интерлейкин (ИЛ) 1, играющий важную роль в патогенезе этого заболевания. При ОА хондроциты экспрессируют рецепторы для ИЛ1, что повышает их чувствительность к данному цитокину, под влиянием которого хондроциты синтезируют протеолитические ферменты — матриксные металлопротеиназы (ММП) — агрессивные факторы деградации коллагена и протеогликанов хряща, снижающие экспрессию тканевого ингибитора ММП. Характерной особенностью хондроцитов при ОА является и гиперэкспрессия фермента циклооксигеназы 2, которая индуцирует синтез простагландинов, участвующих в развитии воспаления. ИЛ1 влияет на плазминоген, превращая его в активный плазмин, который в свою очередь переводит неактивные про-ММП в активную форму, усиливая деградацию внеклеточного матрикса. Катаболическое действие этого цитокина проявляется в способности стимулировать выработку хондроцитами и синовиоцитами оксида азота, повреждающего внеклеточный матрикс. Кроме того, оксид азота сам активирует ИЛ1 и влияет на апоптоз хондроцитов, который в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых. Также ИЛ1 усиливает экскрецию кальция, активирует остеобласты, что приводит к снижению интенсивности формирования костной ткани. Под его действием снижается концентрация остеокальцина и происходит разрушение субхондральной кости. Все это свидетельствует о многообразии патофизиологического действия ИЛ1 на катаболизм хряща, субхондральной кости и делает его мишенью в стратегии лечения ОА [11, 12].

Препарат, обладающий как симптом-модифицирующими, так и структурно-модифицирующими свойствами, —

диацереин¹ представляет собой ацетилованную форму реина и по механизму действия отличается от используемых для лечения ОА лекарственных средств. Артрокер — пероральный препарат для лечения ОА, механизм его действия связан с ингибцией синтеза ИЛ1 и блокированием его активности. Препарат принимают по 1 капсуле (50 мг) внутрь 2 раза в день во время еды не менее 4 мес. После приема внутрь он хорошо всасывается, после абсорбции полностью деацетируется в активный метаболит реин. Пиковая концентрация реина в плазме достигается через 15–30 мин после приема, 99% его связывается с белками плазмы. Период полураспада реина в плазме составляет 4,2 ч после приема первой дозы 50 мг и 7,5 ч после приема девятой дозы, что позволяет принимать препарат дважды в день. Выводится реин главным образом через почки (20% в неизмененном виде, 60% в виде производных глюкуроида и 20% в виде сульфатов).

Диацереин ингибирует *in vitro* продукцию ИЛ1 и снижает содержание ММП в хряще человека при ОА. Он также стимулирует синтез простагландинов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты [13, 14]. Блокируя синтез и активность ИЛ1, диацереин действует на премембранном и постмембранном уровнях клетки. На премембранном уровне он уменьшает количество ИЛ1-рецепторов на поверхности хондроцитов, что приводит к снижению чувствительности клеток к действию цитокина [15]. Внутриклеточно диацереин блокирует активацию и транслокацию ядерного фактора NF-κB, угнетая таким образом экспрессию NF-κB-зависимых генов, ответственных за продукцию цитокинов: ИЛ1, ИЛ6, фактора некроза опухоли α, оксида азота и ММП [16]. На моделях ОА у животных диацереин эффективно уменьшал синовиальное воспаление и повреждение хряща [17–20].

Результаты этих исследований создали предпосылки для клинических испытаний диацереина как нового подхода к лечению заболеваний суставов. В клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность диацереина в отношении влияния на боль и функциональное состояние суставов. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом (РДСПКИ) 2-месячном исследовании изучали эффективность диацереина, теноксикама и их комбинации у больных ОА тазобедренных суставов [21]. Оба препарата были эффективнее плацебо по влиянию на боль и функцию суставов, однако обезболивающий эффект теноксикама развивался быстрее, чем диацереина, действие которого было отмечено через 6 нед после начала лечения. Комбинация двух этих препаратов оказалась более эффективной. НР, такие как умеренно выраженная диарея, наблюдались чаще на фоне приема диацереина по сравнению с плацебо (37 и 4% соответственно).

Другое 8-недельное исследование эффективности диацереина показало его сравнимый с напроксеном обезболивающий эффект у больных ОА коленных и тазобедренных суставов, кроме того, действие диацереина сохранялось в течение 30 дней после прекращения лечения в отличие от такового напроксена [22].

Симптом-модифицирующие свойства диацереина изучали в РДСПКИ, проведенном К. Pavelka и соавт. [23]. В исследовании участвовало 168 больных со II–III стадиями ОА

¹Артрокер («Микро Лабс Лимитед», эксклюзивный поставщик ЗАО «Корал-Мед»).

коленных суставов и выраженностью боли по визуальной аналоговой шкале >40 мм. Больные принимали препарат в течение 3 мес, период наблюдения также составил 3 мес. Трехмесячный курс лечения завершили 152 пациента. Ко 2-му месяцу терапии был отмечен выраженный обезболивающий эффект, сохранявшийся и после окончания приема препарата. К концу курса терапии у пациентов, принимавших диацереин, установлено снижение боли на 21,6 мм, а у получавших плацебо — на 9,4 мм, а через 6 мес — на 22,5 и 9,3 мм соответственно. Среди НР чаще встречались диарея, гастралгии, изменение цвета мочи, которые в большинстве случаев исчезали по мере продолжения лечения или не имели клинического значения и не требовали отмены препарата. Изменений лабораторных показателей, отражающих состояние функции почек и печени, не зарегистрировано.

Через год В. Rintelen и соавт. [24] опубликовали результаты систематического метаанализа 23 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), также посвященных симптом-модифицирующему действию диацереина при ОА коленных и тазобедренных суставов. В анализ было включено только 19 РКИ, их результаты показали, что диацереин по основным параметрам достоверно превосходил плацебо в период активного лечения и статистически значимо уменьшал выраженность основных симптомов ОА, а также проявил практически одинаковое действие с НПВП, но в отличие от них обладал еще и выраженным последствием. При сходной переносимости с НПВП диацереин не вызывал тяжелых НР, которые часто возникают при приеме НПВП. Серьезных НР в исследованиях не наблюдалось.

Симптом-модифицирующие эффекты диацереина изучались и в России. С.М. Носков и соавт. [25] представили результаты клинического наблюдения 10 пациентов с ОА коленных суставов и ожирением, получавших диацереин в течение 12 нед. К концу лечения уменьшение боли отмечено у 60% больных, индекс WOMAC составил 69%, НАQ — 40%. В другом сообщении авторы представили результаты 4-месячного лечения пациентов с ОА суставов кистей. Выявлено достоверное уменьшение болевого синдрома, скованности, индексов Дрейзера и AUSCAN [26].

В опубликованном в 2006 г. Кохрановском обзоре были обобщены данные 7 РКИ, включавших более 2000 пациентов [27]. Метаанализ показал небольшую, но постоянную эффективность диацереина при ОА в отношении снижения боли. Препарат достоверно значимо уменьшал боль по сравнению с плацебо при ОА коленных и тазобедренных суставов, однако его структурно-модифицирующий эффект был доказан для ОА тазобедренных суставов [28]. Среди НР наиболее часто отмечалась диарея (42%).

В 2014 г. нами было проведено исследование эффективности, переносимости и безопасности артрокера у пациентов с ОА тазобедренных суставов, непрерывно принимавших препарат 4 мес, и длительности его последствия в течение 2 мес. В исследование было включено 30 больных с достоверным (по критериям Ассоциации ревматологов России) ОА тазобедренных суставов II–III стадии по Kellgren–Lawrence. Пациенты получали артрокер первые 2 нед по 50 мг (1 капсула), затем по 100 мг/сут (2 капсулы) [29]. Достоверное уменьшение интенсивности боли отмечалось уже к концу первого месяца терапии и сохранялось в течение всего периода исследования. Препарат также достоверно уменьшал выраженность скованности, что было за-

фиксировано через 2 мес терапии и при последующих визитах пациентов. Также отмечено положительное влияние препарата на функциональное состояние суставов: улучшение функции суставов зарегистрировано уже к моменту 2-го визита, однако статистически значимое уменьшение функциональной недостаточности было достигнуто через 4 мес терапии и сохранялось до конца наблюдения. Достоверное уменьшение показателей суммарного индекса WOMAC произошло ко времени 3-го визита и также сохранялось до конца наблюдения. В те же сроки отмечено достоверное уменьшение времени, потраченного пациентом на то, чтобы встать со стула и пройти 5 м (тест «Встань и иди»). Переносимость лечения, по оценке пациента и врача, практически не различалась: на отличную переносимость препарата указали 27,5% больных, хорошую — 65,5% и удовлетворительную — 7%. В исследовании зарегистрирована лишь одна НР — тошнота, что послужило причиной отмены препарата и выбывания пациентки из исследования.

Результаты этого исследования показали, что артрокер эффективно уменьшает боль, скованность, улучшает функциональное состояние суставов и качество жизни больных с ОА тазобедренных суставов. Его последствие сохраняется в течение 2 мес, что позволяет использовать интермиттирующую схему лечения и улучшать приверженность терапии.

Структурно-модифицирующий эффект диацереина изучался в 3-летнем РДСПКИ у 507 больных с первичным ОА тазобедренного сустава (по критериям American College of Rheumatology, ACR) [28]. Измерение суставной щели тазобедренного сустава проводили при ежегодной рентгенографии. Рентгенологическое прогрессирование достоверно реже определялось у пациентов, получавших диацереин, по сравнению с группой плацебо (47,3 и 62,3% соответственно; $p=0,007$), кроме того, медленнее была и скорость прогрессирования на фоне 3 лет применения диацереина (в среднем $0,18 \pm 0,25$ против $0,23 \pm 0,23$ мм/год в группе плацебо). Это подтверждает структурно-модифицирующий эффект диацереина при ОА тазобедренных суставов. Необходимость в эндопротезировании тазобедренного сустава в течение лечения и через 3 мес после его завершения составила 14,5% в группе диацереина и 19,8% в группе плацебо. Достоверно завершили исследование 47% больных (49% получавших диацереин и 45% — плацебо), главным образом из-за развития НР (25 и 12% соответственно) и неэффективности терапии (7 и 14%). Наиболее частой НР была диарея (46% в группе диацереина против 12% в группе плацебо), что являлось основной причиной прекращения лечения. Диарея проходила самостоятельно в среднем через 8 дней после отмены препарата. Изменение цвета мочи, наблюдаемое у части больных, не имело клинического значения и не требовало прекращения лечения.

Это большое когортное исследование позволило выделить новые предикторы прогрессирования ОА тазобедренных суставов [21]. Больные с повышенными концентрациями С-терминальных телопептидов коллагена II типа в моче и гиалуронана в сыворотке крови имели высокий риск прогрессирования заболевания (отношение шансов 3,73; 95% доверительный интервал 2,48–5,61) в отличие от пациентов, у которых эти показатели были низкими.

Клинический эффект диацереина, проявляющийся уменьшением боли и улучшением функции суставов, развивается, как и у всех SYSADOA, начиная со 2–4-й недели ле-

ОБЗОРЫ

чения и, что очень важно, сохраняется после прекращения приема препарата еще 1–3 мес. Это свойство препарата, вероятно, можно использовать для интермиттирующего лечения, что позволит улучшить приверженность терапии. Препарат оказывает структурно-модифицирующее действие при ОА тазобедренных суставов.

В зарубежной и отечественной литературе публикуется много материалов о позитивном влиянии диацереина на углеводный и липидный обмен, представлены результаты исследований, в которых показаны его гепатопротективный эффект, а также влияние на регуляцию работы щитовидной железы [30–32].

В российском исследовании [33], посвященном оценке эффективности и безопасности терапии диацереином у 80 пациентов с ОА коленных суставов, отмечены не только статистически значимое уменьшение боли, скованности, потребности в НПВП, улучшение качества жизни и функции суставов, но и снижение индекса массы тела (ИМТ). Кроме того, у 25% больных с метаболическим синдромом (МС) анализ некоторых биохимических параметров липидного и углеводного обмена показал положительную динамику (сравнивали показатели в начале и в конце исследования).

В многоцентровом открытом проспективном исследовании изучалось влияние диацереина на некоторые компоненты МС у больных ОА коленных суставов. Результаты исследования еще раз подтвердили, что на фоне 6 мес приема диацереина статистически значимо уменьшались боль, скованность, улучшались функция суставов и качество жизни, а также снижалась потребность в НПВП. Положительным результатом исследования явилось достоверное уменьшение ИМТ у больных: в начале терапии он составлял $35,2 \pm 5,3$ кг/м², а в конце — $34,9 \pm 5,2$ кг/м² ($p=0,005$). Снижение массы тела сопровождалось улучшением показателей углеводного, белкового и липидного обмена (уровень глюкозы, мочевой кислоты, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и др.) [34].

Полученные нами данные о влиянии диацереина на липидный и углеводный обмен согласуются с результатами 3-месячного исследования, в котором оценивали эффективность, безопасность и дополнительные преимущества диацереина у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью при наличии абсолютных противопоказаний к назначению НПВП (прием оральных антикоагулянтов, двойной антиагрегантной терапии, перенесенное аортокоронарное шунтирование) [31]. В исследование было включено 60 па-

циентов с сочетанием ОА и различных форм ишемической болезни сердца, которые были рандомизированы на две сопоставимые группы: одна группа принимала диацереин 100 мг/сут + парацетамол, другая (контрольная) — парацетамол. Сделан вывод, что назначение диацереина в комплексной терапии у пациентов с сочетанием ССЗ и хронической боли при ОА позволяет снизить болевой синдром на 80% за 90 дней терапии ($p=0,03$), а также уменьшить дозу и сроки приема парацетамола на 71,5% ($p=0,04$) за тот же период для достижения оптимального обезболивания. Прием диацереина в течение 3 мес привел к снижению маркеров системного воспаления (СРБ на 76,7%; $p=0,04$; ИЛ1 на 30%; $p=0,04$), в то время как в контрольной группе (без диацереина) наблюдалось недостоверное увеличение концентрации этих маркеров. Терапия диацереином сопровождалась лучшим гликемическим контролем у пациентов с СД 2-го типа. Уровень глюкозы в группе, получавшей диацереин, достоверно снизился на 17,4% против 6% в группе контроля ($p=0,04$), также была отмечена достоверная положительная динамика содержания гормонов щитовидной железы, в том числе тиреотропного гормона. Показатели свертывающей системы крови значительно не изменялись в обеих группах.

Согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов по ведению больных ОА с коморбидностью, ряд пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеет существенные ограничения к назначению НПВП для терапии боли [35]. Диацереин обладает достаточным анальгетическим потенциалом и может быть использован в качестве альтернативы традиционным НПВП у больных с противопоказаниями к последним.

Таким образом, данные проведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что диацереин является перспективным препаратом для лечения различных форм ОА у пациентов с коморбидностью. Клинический эффект его (уменьшение боли и улучшение функции суставов) развивается через 2–4 нед и сохраняется после прекращения приема препарата в течение 1–3 мес. Такое продолжительное последствие позволяет использовать препарат для интермиттирующего лечения, что может улучшить приверженность терапии и экономически выгодно для больных. Диацереин оказывает структурно-модифицирующее действие при ОА тазобедренных суставов. Дальнейшие длительные исследования с включением большего числа пациентов, возможно, подтвердят его болезнь-модифицирующие свойства и при других формах ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arden N, Nevit MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Feb;20(1):3-25.
2. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of health care. *Ann Rheum Dis*. 2001 Feb;60(2):91-7.
3. Галушко ЕА. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва; 2011. [Galushko EA. Medical and social significance of rheumatic diseases. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 2011].
4. Sangha O. Epidemiology of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Dec;39 Suppl 2:3-12.
5. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 Feb;39(1):1-19. doi: 10.1016/j.rdc.2012.10.004. Epub 2012 Nov 10.
6. Nguyen US, Zhang Y, Zhu Y, et al. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data. *Ann Intern Med*. 2011 Dec 6;155(11):725-32. doi: 10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00004.
7. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970 Dec;23(7):455-68.
8. Kraemer HC. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med*. 1995 Apr 30;14(8):721-33.
9. Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what is in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract*. 1996;2(2):65-70.
10. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSJ guidelines for the nonsurgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
11. Van de Loo FA, Joosten LA, van Lent PL,

ОБЗОРЫ

- et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan - induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Feb;38(2):164-72.
12. Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, et al. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1 α synthesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritic cartilage degradation. *Osteo Cart* 1996; 4 (1):77-84.
13. Cruz TF, Tang J, Pronost S, Pujol JP. Molecular mechanisms implicated in the inhibition of collagenase expression by diacerhein. *Rev Prat.* 1996 Mar 15;46(6 Spec No): S15-S19.
14. Carney SL, Hicks CA, Tree B, Broadmore RJ. An in vivo investigation of the effect of anthraquinones on the turnover of aggrecans in spontaneous osteoarthritis in the guinea pig. *Inflamm Res.* 1995 Apr;44(4):182-6.
15. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes JC, et al. Diacerhein and rhein reduce the interleukin 1 β stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *J Rheumatol.* 1998 Dec;25(12):2417-24.
16. Mendes AF, Caramona MM, de Carvalho AP, et al. Diacerhein and Rhein prevent interleukin 1 β induced nuclear factor-kappa B activation inhibiting the degradation on inhibitor kappa B alpha. *Pharmacol Toxicol.* 2002 Jul;91(1):22-8.
17. Bendele AN, Bendele RA, Hulman JF, Swann BP. Beneficial effects of treatment with diacerhein in guinea pigs with osteoarthritis. *Rev Prat.* 1996 Mar 15;46(6 Spec No): S35-S39.
18. Brandt KD, Smith G, Kang SY, et al. Effects of diacerhein in an accelerated canine model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1997 Nov;5(6):438-49.
19. Moore AR, Greenslade KJ, Alam CA, Willoughby DA. Effects of diacerhein on granuloma induced cartilage breakdown in the mouse. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998 Jan; 6(1):19-23.
20. Smith GN Jr, Myers SL, Brandt KD, et al. Diacerhein treatment reduces the severity of osteoarthritis in the canine cruciate-deficiency model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1999 Mar;42(3):545-54.
21. Nguyen M, Dougados M, Berdah L, et al. Diacerhein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1994 Apr;37(4): 529-36.
22. Marcolongo R, Fioravanti A, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of diacerhein in the treatment of osteoarthritis. *Curr Therap Res.* 1988;43:878-87.
23. Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec;56(12):4055-64.
24. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerhein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 25;166(17): 1899-906.
25. Носков СМ, Красивина ИГ, Широкова КЮ и др. Диациреин в терапии больных остеоартрозом и ожирением. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». Москва; 2012. С. 37. [Noskov SM, Krasivina IG, Shirokova KYu, et al. Diacerhein in the treatment of patients with osteoarthritis and obesity. Theses of VII all-Russian conference «Rheumatology in real clinical practice». Moscow; 2012. P. 37].
26. Леушина ЕА, Симонова ОВ. Клиническая эффективность диациреина при остеоартрозе суставов кистей. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». Москва; 2012. С. 109. [Leushina EA, Simonova OV. Clinical efficacy of diacerhein in osteoarthritis of the joints of the hands. Theses of VII all-Russian conference «Rheumatology in real clinical practice». Moscow; 2012. P. 109].
27. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerhein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1): CD005117.
28. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2001 Nov; 44(11):2539-47.
29. Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Зайцева ЕМ и др. Оценка эффективности и безопасности диациреина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов. Медицинский совет. 2017;(15):84-90. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Zaitseva EM, et al. Evaluation of efficacy and safety of diacetin in patients with osteoarthritis of the hip joints. *Meditinskii sovet.* 2017;(15): 84-90. (In Russ.)].
30. Zhou YX, Xia W, Yue W, et al. Rhein: A review of pharmacological activities. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:578107. doi: 10.1155/2015/578107. Epub 2015 Jun 22.
31. Наумов АВ, Ховасова НО. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач. Русский медицинский журнал. 2016;24(3):197-202 [Naumov AV, Khovasova NO. Recommended osteoarthritis therapy: new solutions to old problems. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2016; 24(3):197-202 (In Russ.)].
32. Jatwa R, Kar A. Anti-inflammatory and anti-peroxidative roles of diacerhein are possibly mediated through an alteration in thyroid functions in animal model of inflammation. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009 Aug;23(4):465-71. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00685.x. Epub 2009 Jun 3.
33. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Таскина ЕА и др. Эффективность и безопасность диациреина у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2017;11(3):50-7 [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. Efficacy and safety of diacerhein in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(3): 50-7 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-3-50-57
34. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157-63. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(2):157-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-157-163
35. Наумов АВ, Алексеева ЛИ. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. Москва: Российское научное медицинское общество терапевтов; 2016. 40 с. [Naumov AV, Alekseeva LI. *Vedenie bol'nykh s osteoartritom i komorbidnost'yu v obshchei vrachebnoy praktike. Klinicheskie rekomendatsii* [Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in General medical practice. Clinical guidelines]. Moscow: Rossiiskoe nauchnoe meditsinskoe obshchestvo terapevtov; 2016. 40 p.].

Поступила 20.10.2018

Исследование поддержано ЗАО «Корал-Мед». 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.