

# Актуальные вопросы выбора базисной терапии остеоартрита

Профессор Л.Н. Елисеева, к.м.н. М.И. Бочарникова, к.м.н. А.Ю. Бледнова, О.А. Жихарева

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** ретроспективно оценить эффективность и безопасность применения диацереина в лечении пациентов с остеоартритом.

**Материал и методы:** в исследовании участвовали 28 пациентов с гонартрозом и 25 с коксартрозом III–IV стадии, включенных в лист ожидания для тотального эндопротезирования, со сроком предполагаемого хирургического вмешательства более чем через 3–4 мес. Диацереин назначался в дозе 50 мг 1 р/сут в течение первых 3–4 нед. с последующим увеличением дозы до 50 мг 2 р/сут. Оценка анальгетической эффективности выполнялась с использованием 100-мм визуальной аналоговой шкалы. Безопасность оценивали по наличию побочных эффектов, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта, а также по изменению лабораторных показателей.

**Результаты исследования:** средний возраст пациентов с коксартрозом составил  $62,2 \pm 3,4$  года, с гонартрозом –  $60 \pm 4,6$  года. Интенсивность болевого синдрома, оцениваемая по ВАШ, в исходном состоянии составила  $68,3 \pm 11,3$  мм у пациентов с коксартрозом и  $70,6 \pm 8,8$  мм у больных с гонартрозом; на фоне проводимой терапии выраженность боли снизилась до  $56,0 \pm 10,2$  мм и  $42,1 \pm 9,3$  мм соответственно. При этом потребность в применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) снизилась с 92,0% до 64,0% у пациентов с коксартрозом и с 92,86% до 85,71% у пациентов с гонартрозом. В период пред- и послеоперационного наблюдения побочных эффектов диацереина выявлено не было. При оценке гликемии и уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации изменений на фоне терапии не обнаружили.

**Заключение:** включение в комплексную терапию диацереина позволяет отказаться от приема НПВП или значительно снизить их дозировки при сохранении анальгетического и противовоспалительного эффекта. Отсутствие значимых побочных и нежелательных явлений обеспечивает безопасность применения диацереина у пациентов с остеоартритом и коморбидными состояниями.

**Ключевые слова:** остеоартрит, коморбидность, сахарный диабет, диацереин, SYSADOA, хондропротекторы.

**Для цитирования:** Елисеева Л.Н., Бочарникова М.И., Бледнова А.Ю., Жихарева О.А. Актуальные вопросы выбора базисной терапии остеоартрита. РМЖ. 2021;10:36–40.

## ABSTRACT

Topical issues concerning the choice of basic therapy for osteoarthritis

L.N. Eliseeva, M.I. Bocharnikova, A.Yu. Blednova, O.A. Zhikhareva

Kuban State Medical University, Krasnodar

**Aim:** to retrospectively evaluate the efficacy and safety of diacerein in the treatment of patients with osteoarthritis.

**Patients and Methods:** the study involved 28 patients with gonarthrosis and 25 with grade 3–4 coxarthrosis included in the waiting list for total endoprosthesis replacement with an expected surgical intervention period of more than 3–4 months. Diacerein was prescribed at a dose of 50 mg once a day for the first 3–4 weeks, followed by an increase up to 50 mg 2 times a day. Analgesic efficacy was evaluated using a 100 mm visual analog scale (VAS). Safety was assessed by the presence of side effects (including from the gastrointestinal tract) and changes in laboratory parameters.

**Results:** the average age of patients with coxarthrosis was  $62.2 \pm 3.4$  years, patients with gonarthrosis –  $60 \pm 4.6$  years. The intensity of the pain syndrome, estimated by VAS in the initial state, was  $68.3 \pm 11.3$  mm in patients with coxarthrosis and  $70.6 \pm 8.8$  mm in patients with gonarthrosis. During therapy, the pain severity decreased to  $56.0 \pm 10.2$  and  $42.1 \pm 9.3$  mm, respectively. At the same time, the need for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) decreased from 92.0 to 64.0 % in patients with coxarthrosis and 92.86 to 85.71 % in patients with gonarthrosis. No side effects of diacerein were detected during the pre- and postoperative follow-up. When assessing glycemic and creatinine control with glomerular filtration rate, no changes were found during therapy.

**Conclusion:** the inclusion of diacerein in complex therapy makes it possible to refuse NSAIDs intake or significantly reduce their dosages while maintaining analgesic and anti-inflammatory effects. The absence of significant side effects and adverse events ensures the safety of diacerein in patients with osteoarthritis and comorbid conditions.

**Keywords:** osteoarthritis, comorbidity, diabetes mellitus, diacerein, SYSADOA, chondroprotectors.

**For citation:** Eliseeva L.N., Bocharnikova M.I., Blednova A.Yu., Zhikhareva O.A. Topical issues concerning the choice of basic therapy for osteoarthritis. RMJ. 2021;10:36–40.

## ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике современного врача болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани — заболевания XIII группы Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) — занимают особое ме-

сто в связи с рядом обстоятельств: чрезвычайная распространенность дегенеративных поражений, возрастная агрегация патологии, сложности выбора адекватной терапии с учетом коморбидных заболеваний, медико-экономические проблемы и социальная значимость патологии в связи с частой

инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов [1, 2]. Результаты исследования «Глобальное бремя болезней» свидетельствуют о том, что около 1,71 млрд человек страдают от нарушений и болезней костно-мышечной системы [3]. При этом во всех странах рост численности людей пожилого и старческого возраста определяет увеличение значимости проблем, связанных с нарушениями и болезнями этой группы, а в последние десятилетия эти группы пациентов пополняют молодые люди, особенно в случаях повышенной физической нагрузки или при наличии у них признаков дисплазии соединительной ткани с явлениями гипермобильности [4]. В частности, остеоартрит (ОА) в структуре инвалидности занимает 3-е место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [5]. Значимой проблемой пациентов с ОА является наличие кратковременных или длительных болевых ощущений, что, кроме ухудшения моторики и функциональных возможностей в целом, увеличивает страдания пациентов и замыкает порочный круг болезни [6–9].

Согласно современным представлениям, основанным на экспериментальных данных, в основе дегенеративных нарушений суставов лежит персистирующее воспаление, что потребовало изменения термина «остеоартроз» на более адекватный термин «остеоартрит» (ОА). Интерес представляет и тот факт, что ожирение как один из значимых факторов риска формирования ОА с дополнительной повышенной нагрузкой на коленные и тазобедренные суставы также способно поддерживать низкоуровневое воспаление в связи с провоспалительными эффектами лептина [5]. С позиции выбора адекватной и безопасной терапии, на наш взгляд, всех пациентов с ОА можно разделить на 4 большие группы:

- пациенты молодого возраста с проявлениями дисплазии соединительной ткани (гипермобильность, сколиоз, плоскостопие) и ранним появлением первых признаков ОА;
- пациенты пожилого возраста с ОА и коморбидными заболеваниями, ограничивающими применение анальгетических и противовоспалительных препаратов;
- пациенты с аутоиммунными ревматическими болезнями и вторичным ОА с ограничениями в применении традиционных базисных хондропротекторов;
- пациенты с первичным и вторичным ОА, находящиеся на этапе подготовки к оперативному лечению.

Открытие ведущего значения воспаления в патогенезе ОА объясняет положительные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при данной патологии, переводя статус этих препаратов из «симптоматического» в патогенетически обоснованный [10]. Однако широкий спектр побочных эффектов, связанных с коморбидными состояниями у пожилых пациентов, ограничивает применение препаратов данной группы. Вместе с тем коррекция болевых ощущений и явлений низкоинтенсивного («low-grade») воспаления значима в структуре терапии ОА, так как ассоциируется с прогрессированием клинической симптоматики и увеличением риска смерти [11, 12]. Учитывая вышесказанное, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) в августе 2018 г. отнесло ОА к серьезным заболеваниям, которые требуют тщательного наблюдения за пациентами и как можно более ранне-

го назначения терапии. В 2019 г. с учетом новых доказательств эффективности и безопасности препаратов, используемых для лечения ОА, алгоритм был обновлен с подтверждением значимости комбинации нефармакологических и фармакологических методов воздействия [13]. С учетом трудностей ведения пациентов с ОА в настоящее время проводится поиск наиболее безопасных препаратов с противовоспалительным и хондропротективным эффектом. В частности, в клинических рекомендациях ревматологов разных стран широко обсуждается возможность применения так называемых SYSADOA (болезнь-модифицирующих препаратов медленного действия). Обладая общими чертами, позволяющими рассматривать их в качестве базисной терапии ОА, эти средства имеют свои особенности, и официальные рекомендации к их использованию значительно отличаются в разные периоды времени и в разных странах [10]. При этом практическое применение SYSADOA требует серьезного анализа сопутствующих заболеваний у каждого конкретного пациента [5].

В указанном аспекте большое внимание привлекает диацереин, способный ингибировать интерлейкин (ИЛ) 1, который играет значимую роль в патогенезе ОА. Показано, что хондроциты экспрессируют рецепторы для ИЛ-1, что повышает их чувствительность к данному цитокину и стимулирует выброс протеолитических ферментов класса матриксных протеаз (МП), способствующих деградации коллагена и протеогликанов хряща и снижающих экспрессию тканевого ингибитора МП. Катаболическое действие ИЛ-1 опосредовано стимуляцией выработки хондроцитами и синовиоцитами оксида азота, повреждающего внеклеточный матрикс и повышающего активность ИЛ-1 путем снижения концентрации антагониста рецептора ИЛ-1 [14]. Оксид азота влияет на апоптоз хондроцитов, который в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых лиц. ИЛ-1 $\beta$  повышает экскрецию кальция, активирует остеобласты и замедляет формирование костной ткани со снижением концентрации остеокальцина. Таким образом, современные исследования подтверждают многогранность отрицательного влияния ИЛ-1 $\beta$  в отношении как хрящевой части сустава, так и субхондральной кости, а его блокада предполагает возможность положительных влияний [15]. Снижение активности ИЛ-1 $\beta$  имеет положительное влияние также и в связи с изменением его сетевых эффектов, активирующих ИЛ-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , металлопротеиназы (коллагеназа, эластаза), опосредующих деградацию хрящевой ткани и субхондральной кости [16, 17].

Показано, что длительное применение диацереина стимулирует синтез протеогликанов и, что особенно важно, обладает достаточным анальгезирующим эффектом, что в сочетании с противовоспалительным влиянием позволяет снизить или полностью прекратить прием НПВП [18]. Указанный факт имеет несомненное преимущество у лиц с выраженной болью и серьезными коморбидными заболеваниями, ограничивающими использование быстродействующих анальгетиков и локальных инъекций глюкокортикостероидов [19].

В данной статье мы представляем собственный опыт применения препарата Диартрин<sup>®</sup>, капсулы 50 мг [20].

**Цель исследования** — ретроспективно оценить эффективность и безопасность применения диацереина в лечении пациентов с ОА.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ эффективности и безопасности 4-месячного применения диацереина у 28 пациентов с гонартрозом и 25 пациентов с коксартрозом III–IV стадии, включенных в лист ожидания для тотального эндопротезирования, со сроком предполагаемого хирургического вмешательства более чем через 3–4 мес. Возраст пациентов составил от 55 до 75 лет. Всем пациентам лечение было назначено ортопедом по месту жительства, оценка эффективности выполнялась при поступлении пациентов для оперативного лечения с использованием опросника (по образцу исследования РОКАДА) [21]. Анкета включала опросник боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где «0 мм» — отсутствие боли, а «100 мм» — самый высокий уровень боли в представлении пациента, оценку удовлетворенности результатом лечения по 6-балльной шкале, где «0» — отсутствие эффекта, а «5» — превосходный эффект, наличие симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (прежде всего диареи), а также сывороточный уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

Все пациенты до и в период наблюдения не болели вирусными и бактериальными заболеваниями, в период оцениваемого лечения (2019 — начало 2020 г.) противогриппозная и противопневмококковая вакцинация им не проводилась. До назначения диацереина все пациенты принимали НПВП с анальгетической целью в дозе, эквивалентной 75–100 мг диклофенака (12 пациентов принимали эторикоксиб, 15 — цефекоксиб, 18 — кетопрофен, 8 — нимесулид). Исходно пациенты оценивали уровень боли до 80–90 мм по ВАШ, что и было основной причиной принятия решения об оперативном вмешательстве.

Диартрин® назначался в дозе 50 мг 1 р/сут в течение первых 3–4 нед. с последующим увеличением дозы до 50 мг 2 р/сут.

Все пациенты прошли комиссию по отбору для хирургической коррекции ОА, поэтому в группу наблюдения не входили лица с противопоказаниями к оперативному вмешательству (ожирение свыше II стадии, выраженные стадии почечной, печеночной и сердечной недостаточности, неконтролируемая артериальная гипертензия, острые формы ИБС, онкологиче-

ская патология), а также при повышенной чувствительности к диацереину, другим компонентам препарата или производным антрахинона, с наличием язвенных и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, непереносимостью лактозы. Оценивали анальгетическую эффективность диацереина и безопасность его применения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 10.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования приведены в таблице 1. Интенсивность болевого синдрома, оцениваемая по ВАШ, исходно не различалась у пациентов с коксартрозом и гонартрозом. Именно тяжесть боли была их основным мотивом для принятия решения об оперативном лечении. На фоне проводимой 4-месячной терапии, включающей использование диацереина, выраженность боли существенно снизилась, что позволило уменьшить дозу принимаемых НПВП у 16% пациентов с коксартрозом и у 21,4% пациентов с гонартрозом. Мы не получили достоверных различий в удовлетворенности результатом проводимой терапии, что связано с поздними стадиями ОА и сохраняющейся необходимостью в выполнении оперативного вмешательства, однако высокая частота отказа от использования НПВП или снижение их дозы способствует обеспечению безопасной коррекции болевых ощущений у пациентов, готовящихся к операции тотального эндопротезирования. Вместе с тем 18 больных (8 из группы коксартроза и 10 из группы гонартроза) в дополнение к анкетным данным указали на заметное уменьшение болевых ощущений в области поясничного отдела позвоночника.

Среди наиболее частых нежелательных эффектов, ассоциированных с применением диацереина, отмечают развитие диареи. В нашем наблюдении 15,1% больных указали на наличие хронических запоров, что в основном связывали с малоподвижным образом жизни. В период лечения с применением диацереина в целом по группам частота стула увеличилась с  $4,8 \pm 1,3$  до  $5,9 \pm 0,9$  раза (на 22,9%) и с  $4,6 \pm 0,8$  до  $6,1 \pm 1,1$  раза (на 32,6%) в неделю соответственно в группе с коксартрозом и гонартрозом, что не от-

**Таблица 1.** Характеристика обследованных пациентов и динамика болевого синдрома на фоне длительной терапии диацереином

Демографические показатели	Коксартроз (n=25)		Гонартроз (n=28)	
	Исходно	После терапии	Исходно	После терапии
Возраст, лет	62,2±3,4		60,6±4,6	
Пол, ж/м (n)	12/13		11/17	
Показатели эффективности и безопасности лечения	Исходно	После терапии	Исходно	После терапии
Боль по ВАШ, мм, M±m	68,3±11,3	56,0±10,2	70,6±8,8	42,1±9,3
Δ%		-18,0		-40,36
Удовлетворенность, баллов	2,68±0,8	3,3±0,6	2,64±0,6	3,82±0,7
Δ%		+23,1		+44,7
Диарея, %	12	16	14,2	17,85
Частота дефекации в неделю	4,8±1,3	5,9±0,9	4,6±0,8	6,1±1,1
Δ%		+22,9		+32,6
Прием НПВП, %	92,0	64,0	92,86	85,71
Снижение дозы НПВП, %	-	16	-	21,4

носились пациентами к разряду нежелательных явлений. Тяжелых нарушений функции кишечника, потребовавших отмены препарата, мы не наблюдали, но часть пациентов были удовлетворены нормализацией стула с учетом длительно существующих запоров. В изученной нами медицинской литературе с учетом инструкции по медицинскому применению диацереина контролируется активность трансаминаз. В группе обследованных нами пациентов в период назначения препарата указанные биохимические анализы не выполнялись, вместе с тем в период нашего активного ретроспективного обследования этих больных при поступлении их в ортопедо-травматологическое отделение для оперативного лечения нарушений биохимических показателей зафиксировано не было. Обратили внимание на изменение окраски мочи 12 пациентов, что соответствует инструкции по применению препарата. В период пред- и послеоперационного наблюдения за пациентами побочных эффектов диацереина выявлено не было. Мы провели также ретроспективную оценку метаболических показателей, оценив уровень гликемии и креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации на момент представления пациентов комиссии по отбору на протезирование и при поступлении в стационар для хирургического лечения. Отрицательного изменения указанных показателей мы не обнаружили.

Ведение пациентов с ОА представляет трудности для врачей различных специальностей в связи с полиморбидностью, возрастными ограничениями медикаментозной терапии, увеличением вероятности ятрогенных медикаментозных осложнений, частым развитием трудно купируемых болевых проявлений. В рекомендациях различных медицинских сообществ указывается на необходимость индивидуализации терапии ОА в определенных ситуациях [22]. Особого внимания заслуживают больные с развернутыми стадиями ОА на этапе подготовки к операционному вмешательству. С одной стороны, болевой суставной синдром определяет показания для оперативного вмешательства и дестабилизацию коморбидных состояний, с другой — возможности традиционной противовоспалительной терапии с использованием НПВП ограничены, в некоторых случаях применение НПВП противопоказано [23, 24]. Указанные факты обуславливают актуальность исследований, определяющих возможность применения других препаратов, способных, сохраняя противовоспалительные и анальгетические свойства, исключить наличие осложнений.

Интересным в обсуждаемом аспекте может быть эффект последствия диацереина, что повышает приверженность пациентов курсовой терапии и снижает экономическую нагрузку при длительном применении препарата [25–27].

Однако безопасность применения диацереина для пациентов с ОА на этапе подготовки к тотальному эндопротезированию в медицинской литературе практически не обсуждается [28]. Особый дефицит данных связан с использованием экономически доступного диацереина. Выполненное нами наблюдение за 53 пациентами с ОА коленных и тазобедренных суставов, особенно в периоды вынужденной задержки в оказании оперативной помощи в связи с эпидемиологическими ограничениями или большими экономическими нагрузками на систему здравоохранения, показало эффективность в применении диацереина у данной когорты больных с целью уменьшения выраженности болевых ощущений и снижения потребности в применении НПВП. Указанному факту придается большое

значение в комплексной длительной терапии ОА с применением диацереина [29, 30].

В нашем наблюдении, как и в имеющихся экспериментальных исследованиях, показано, что диацереин не оказывает отрицательного влияния на уровень глюкозы и при длительном применении положительно влияет на уровень гликированного гемоглобина, что особенно важно для пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом [30].

Преимущественное отличие диацереина от НПВП связано с отсутствием повреждающего влияния на почечную функцию, сниженную на фоне таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, метаболический синдром, ИБС, артериальная гипертензия [3, 11]. Указанный факт имеет важное значение в профилактике снижения качества и продолжительности жизни пациентов с комплексом коморбидных заболеваний.

Отсутствие значимых побочных реакций, хорошая переносимость и приверженность пациентов лечению ОА с использованием диацереина позволяют рекомендовать его применение у пациентов с выраженными стадиями ОА в периоде подготовки к оперативному лечению.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На этапе подготовки к оперативному лечению развернутых стадий ОА коленных и тазобедренных суставов значимым является наличие выраженного болевого синдрома с высокой потребностью в применении НПВП для анальгезирующих целей. Включение в комплексную терапию диацереина позволяет отказаться от приема НПВП или значительно снизить их дозировки при сохранении анальгетического и противовоспалительного эффекта. Отсутствие значимых побочных и нежелательных явлений обеспечивает безопасность применения диацереина у пациентов с ОА и коморбидными состояниями.

## Благодарность

Редакция благодарит АО «Алиум» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Литература

1. Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции. Современная ревматология. 2019;13(2):105–111. [Portyannikova O.O., Tsvinger S.M., Govorin A.V., Romanova E.N. Analysis of the prevalence and risk factors of osteoarthritis in a population. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(2):105–111 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-105-111.
2. Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391:2356–2367. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X.
3. Cieza A., Causey K., Kamenov K. et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;396(10267):2006–2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32340-0.
4. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15–21. [Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krichevskaya O.A. The incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation in 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):15–21 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21.
5. Мартынов А.И., Наумов А.В., Верткин А.Л. и др. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. Лечащий врач. 2015;4:39–46. [Martynov A.I., Naumov A.V., Vertkin A.L. et al. Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice: expert opinion based on evidence-based medicine. *Lechashchiy vrach*. 2015;4:39–46 (in Russ.)].
6. De Koning E.J., Timmermans E.J., van Schoor N.M. et al. Within — Person pain variability and mental health in older adults with osteoarthritis: an analysis across 6 European cohorts. *J Pain*. 2018;19(6):690–698. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.02.006.

7. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1145–1153. DOI: 10.1016/j.joca.2013.03.018.
8. De Koning E.J., Timmermans E.J., van Schoor N.M. et al. Within-Person Pain Variability and Mental Health in Older Adults With Osteoarthritis: An Analysis Across 6 European Cohorts. *J Pain*. 2018;19(6):690–698. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.02.006.
9. Altman R.D. Early management of osteoarthritis. *Am J Manag Care*. 2010;16:S41–S47.
10. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *PMЖ*. 2019;4:2–6. [Alekseeva L.I. Update of clinical guidelines for the treatment of patients with osteoarthritis 2019. *RMJ*. 2019;4:2–6 (in Russ.).]
11. Veronese N., Cereda E., Maggi S. et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):160–167. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002.
12. Kovari E., Kaposi A., Bekes G. et al. Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):183–191. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.001.
13. Bruyère 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;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
14. Pelletier J.P., Mineau F., Ranger P. et al. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1ra synthesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritis cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage*. 1996;4(1):77–84. DOI: 10.1016/s1063-4584(96)80009-4.
15. Van de Loo F.A., Joosten L.A., van Lent P.L. 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;38(2):164–172. DOI: 10.1002/art.1780380204.
16. De Oliveira P.G., Termini L., Durigon E.L. et al. Diacerein: A potential multi-target therapeutic drug for COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020;144:109920. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109920.
17. Steinecker-Frohnwieser B., Kaltenecker H., Weigl L. et al. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes. *Biochem Biophys Rep*. 2017;11:154–160. DOI: 10.1016/j.bbrep.2017.06.006.
18. Каратеев А.Е. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):91–96. [Karateev A.E. Glycosaminoglycan peptide complex in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip joints: from the past to the future. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(1):91–96 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2020-91-96.
19. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Погожева Е.Ю. и др. Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диацереина при остеоартрите. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):587–593. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Pogozheva E.Yu. et al. Efficacy of combined use of glycosaminoglycan peptide complex for intramuscular administration and oral diacerein in osteoarthritis: evaluation according to an observational multicenter clinical trial. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(5):587–593 (in Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200791.
20. 20012012-DIA «Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Диартрин, капсулы 50 мг, производства ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия и Артродарин, капсулы 50 мг, производства ТРБ Химедика Интернешнл С.А., Швейцария. (Электронный ресурс.) URL: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/7-04.05.2012.html> (дата обращения: 10.09.2021).
21. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):169–174. [Karateev A.E., Alekseeva L.I. Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice: Results of the RACADA (Retrospective Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoarthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(2):169–174 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2015-169-174.
22. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
23. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N., Emberson J. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769–779. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
24. Curtis E., Fuggle N., Shaw S. et al. Safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(1):25–44. DOI: 10.1136/bmj.325.7365.619.
25. Sanchez C., Mathy-Hartert M., Deberg M.A. et al. Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads. *Biochem Pharmacol*. 2003;65(3):377–388. DOI: 10.1016/s0006-2952(02)01485-5.
26. Dougados M., Nguyen M., Berdah L. et al. for the ECHODIAN Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2539–2547. DOI: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::aid-art434>3.0.co;2-t.
27. Pavelka K., Trc T., Karpas K. et al. The efficacy and safety of Diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three month treatment period. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):4055–4064. DOI: 10.1002/art.23056.
28. Елисеева Л.Н., Карташова С.В., Жихарева О.А., Бледнова А.Ю. Оптимизация терапевтической подготовки больных остеоартритом к эндопротезированию суставов: результаты сравнительного исследования. *Фарматека*. 2018;s2:34–40. [Eliseeva L.N., Kartashova S.V., Zhikhareva O.A., Blednova A.Yu. Optimization of therapeutic preparation of patients with osteoarthritis for arthroplasty: results of a comparative study. *Farmateka*. 2018;s2:34–40 (in Russ.).] DOI: 10.18565/pharmateka.2018.s2.34-40.
29. Ли́ла А.М., Мартынова Л.В., Ли́ла В.А. Диацереин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования. *PMЖ*. 2016;2:70–77. [Lila A.M., Martynova L.V., Lila V.A. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the knee joints: results of a comparative study. *RMJ*. 2016;2:70–77 (in Russ.).]
30. Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with Diacerein in the treatment osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1899–1906. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1899.



# ВАЛЬСИРУЙ

## БЕЗ ОГРАНИЧЕНИЙ



**ДИАРТРИН** – симптом-модифицирующее лекарственное средство с замедленным действием<sup>1</sup> для лечения остеоартрита коленных и тазобедренных суставов

РУ ЛП-002723, дата последнего пересмотра 22.12.2020

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Диартрин, ЛП-002723, дата последнего пересмотра 22.12.2020

М-М-DIA-2021\_09-153 РЕКЛАМА

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ