

ДИАЦЕРЕИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА

В статье обсуждаются возможности использования симптоматических препаратов замедленного действия в лечении остеоартрита (ОА). Представлен обзор клинических исследований эффективности и безопасности диацереина при различных формах ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, симптоматические препараты замедленного действия, диацереин.

ALEKSEEVA L.I., MD, Prof., KASHEVAROVA N.G., PhD in medicine.
Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow
Diacerein the treatment of osteoarthritis

The article discusses the possibility of using symptomatic slow-acting drugs for the treatment of osteoarthritis (OA). There is a review of clinical studies evaluating the efficacy and safety of diacerein in different forms of OA.

Keywords: osteoarthritis, symptomatic slow-acting drugs, diacerein.

Остеоартрит (ОА), самая частая форма поражения суставов, представляет собой гетерогенное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются все компоненты сустава: хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, мышцы [1]. Полагают, что гетерогенность заболевания обусловлена различными этиологическими причинами, включая механические, биохимические, генетические факторы, а также молекулярными и ферментными изменениями, вызывающими развитие и прогрессирование болезни. Первоначальные изменения при ОА, по-видимому, возникают вследствие нарушения процессов ремоделирования в тканях сустава, приводящих к неспособности клеток поддерживать гомеостаз, т. е. баланс между процессами синтеза и деградации в тканях сустава, постепенно процессы деградации начинают превалировать, приводя к прогрессии ОА.

Основной фармакологический эффект симптоматических препаратов замедленного действия связан с воздействием на рецепторы сигнальных молекул и синтез провоспалительных медиаторов. Снижая интенсивность воспаления, они не только уменьшают боль, но и замедляют прогрессирование ОА

Медикаментозное лечение ОА включает ряд препаратов, которые подразделяются по механизмам действия. Большинство средств, используемых при ОА, направлены на симптомы болезни: уменьшение боли и улучшение функции сустава. К ним относятся, прежде всего, анальгетики, например парацетамол, и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако их применение, особенно для лечения хронической боли, вызывает частые нежелательные явления. Изучение механизмов развития ОА показало, что хрящ и субхондральная кость метаболически активны. Это привело к созданию хондропротективных субстанций, способных

влиять на симптомы болезни через воздействие на определенные патологические механизмы ОА и имеющих хороший профиль безопасности, которые были определены как симптоматические медленно действующие препараты, такие как глюкозамин, хондроитин, цитокиновый модулятор – диацереин, гиалуронат, бисфосфонаты и др. [2]. Основной фармакологический эффект этих препаратов связан с «медленным» противовоспалительным эффектом через воздействие на рецепторы сигнальных молекул и синтез провоспалительных медиаторов. Снижая интенсивность воспаления, они не только уменьшают боль, но и замедляют прогрессирование ОА. Кроме того, обладая хорошей переносимостью, эти препараты могут с успехом применяться у больных ОА и коморбидностью. Но, несмотря на большое количество рекомендаций по ведению больных ОА, созданных различными медицинскими обществами, единого мнения относительно симптоматических препаратов замедленного действия нет. Однако Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза (ОП) и ОА (ESCEO) на основании заключения рабочей группы, состоящей из 11 экспертов по лечению заболеваний опорно-двигательного аппарата, рекомендует применять препараты этой группы в качестве базисной фармакологической терапии для длительного лечения ОА [3].

Диацереин (Д) является одним из представителей данной группы препаратов. Основное патогенетическое действие Д заключается в ингибировании системы интерлейкина-1 β (IL-1 β) и связанных с ним нисходящих сигнальных путей [4]. Показано, что Д влияет на активацию IL-1 β посредством уменьшения продукции IL-1 конвертирующего фермента [5], уменьшает экспрессию рецепторов IL-1 на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию этого цитокина [6]. Препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора IL-1, что приводит к блокаде «нисходящих сигнальных путей» [7, 8]. Внутриклеточно Д блокирует индуцируемую IL-1 актива-

Таблица 1. Действие Д на ткани сустава

Хрящ/синовия	
Антикатаболическое	Снижение уровней MMP-1, MMP-3, MMP-13, ADAMTS-4, ADAMTS-5, индуцированных IL-1 β
	Снижение уровней iNOS, NO, индуцированных IL-1 β
	Повышение уровней PGE-2, COX-2, индуцированных IL-1 β
Проанаболическое	Повышение уровней коллагена, протеогликанов, гиалуронана
Субхондральная кость	
Остеобласты	Повышение уровней PGE-2, COX-2
	Снижение уровней остеокальцина, индуцированного витамином Д ₃ , uPA
	Снижение уровней DKK-1, DKK-2
Остеокласты	Снижение уровней MMP-13, катепсина К
	Снижение выживаемости остеокластов, дифференциации преостеокластов

Примечание. ADAMTS – дисинтегрин-металлопротеиназный домен с тромбоспондиновым свойством, COX-2 – циклооксигеназа-2, DKK – диккопф, iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота, MMP – металлопротеиназа, NO – оксид азота, PGE-2 – простагландин E₂, uPA – урокиназный активатор плазминогена.

цию транскрипционного фактора NF κ B, снижая этим экспрессию генов, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов: ФНО- α , IL-1, IL-6, оксида азота и металлопротеиназ (ММП), способствующих усиленному разрушению компонентов хрящевого матрикса [9].

Кроме противовоспалительного эффекта, Д обладает антикатаболическими [10, 11] и проанаболическими действиями на хрящ и синовию [10, 12–14], а также протективным влиянием на процессы ремоделирования субхондральной кости (табл. 1) [15].

Исследование Д на различных животных моделях показало снижение потери хрящевой ткани по сравнению с контрольными группами без лечения, повышение минеральной плотности костной ткани и уменьшение толщины субхондральной пластины, а также замедление развития изменений в суставе после менискэктомии (табл. 2).

К настоящему времени проведено большое число работ, подтвердивших клиническую эффективность Д. При приеме per os Д деацетируется и превращается в активный метаболит – реин, который практически полностью (>90%) связывается с белками плазмы, достигая пиковой концентрации через 15–30 мин. Период полувыведения реина у здоровых людей составляет 4,2 ч после приема первых 50 мг препарата. Оптимальная доза препарата для взрослых составляет 100 мг в день, которую рекомендуется принимать во время еды, поскольку такой прием препарата повышает его абсорбцию на 24%. Выводится реин из организма преимущественно почками: 20% в неизменном виде, 60% – в виде глюкуронида и 20% – в сульфатированной форме. Уменьшение суточной дозы необходимо лишь при тяжелых нарушениях функ-

ции почек (при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин). Оптимальная терапевтическая доза препарата была определена в многоцентровом исследовании 484 больных гонартрозом, которые получали препарат в трех дозах: 50, 100, 150 мг/день в течение 16 недель. Клинический эффект указанных доз был практически сходен, но нежелательные реакции значительно чаще регистрировались при использовании 150 мг/день [16].

Симптоматическое действие Д в дозе 100 мг/день оценено в четырех метаанализах. В систематическом обзоре (19 рандомизированных контролируемых исследований при участии 2 637 пациентов) было показано, что препарат значительно улучшает симптомы болезни по сравнению с плацебо, имеет практически равное действие с НПВП, но в отличие от них обладает выраженным последствием и не вызывает тяжелых побочных явлений [17]. T. Fidelix et al. в метаанализах 2006 и 2014 гг. показали, что Д оказывал статистически значимое влияние на выраженность боли через 3–36 месяцев лечения. Было подчеркнуто выраженное последствие препарата по влиянию на боль и функцию сустава по сравнению с плацебо и НПВП [18]. Еще в одном метаанализе (6 рандомизированных клинических исследований при участии 1 533 пациентов) также был продемонстрирован аналгетический эффект Д, кроме того, авторы подтвердили улучшение функционального статуса больных на фоне приема препарата ($p < 0,01$). Исследователи сделали вывод, что Д является альтернативной терапией ОА у больных, которые не могут принимать парацетамол и НПВП [19].

Помимо обезболивающего эффекта, в ряде исследований показано действие Д на синовит. Так, в открытом сравнительном 3-месячном исследовании приняли участие 133 пациента с гонартрозом 1–3-й ст. и с вторичным синовитом. Первая группа (68 больных) получали монотерапию препаратом Д по 100 мг/день, вторая группа (65 больных) – ХС 1000 мг/день + ГС 1000 мг/день + мелоксикам 7,5 мг/день. Группы до начала терапии были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, показателям индекса Лекена, боли по ВАШ, рентгенологическим стадиям, толщине синовиальной оболочки (СО) и количеству синовиального выпота в коленном суставе (по дан-

Таблица 2. Структурно-модифицирующие свойства Д (in vivo)

Модели	Авторы
Гранулема мышей	Moore et al., 1998
ОА у собак	Brandt et al. 1997
Хронический ОА у собак	Smith et al., 1999
ОА у овец	Ghosh et al., 1998
ОА у морских свинок	Bendele et al., 1996
Посттравматический ОА у кроликов	Mazieres et al., 1994
ОА у кроликов	De Rezende et al., 2006

ным УЗИ). Стойкий обезболивающий эффект в первой группе был отмечен на 6-й неделе терапии, во второй группе – на 7-й неделе. Более выраженное статистически значимое уменьшение толщины СО наблюдалось у больных, получавших Д, с $6,2 \pm 2,4$ до $2,8 \pm 1,2$ мм ($p = 0,001$) против с $5,7 \pm 2,8$ до $3,6 \pm 2,8$ мм ($p = 0,05$). Вместе с тем отмечено снижение объема синовиального выпота в полости сустава с $36,88 \pm 8,73$ до $5,86 \pm 3,10$ мл ($p = 0,00006$) против с $37,66 \pm 8,21$ до $21,70 \pm 6,12$ мл – в контрольной группе ($p = 0,001$). Эффект от проводимой терапии достиг 100% у пациентов при лечении Д, во второй группе только 43%. У остальных больных контрольной группы эффект терапии был удовлетворительным. Через 3 месяца после окончания терапии выраженное увеличение выпота в суставе отмечено во второй группе и незначительное в первой группе, что говорит о стойком эффекте последствия Д [20]. Положительное влияние препарата на синовит подтверждено и в другом исследовании у 40 больных с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ): 20 больных (1-я группа) принимали Д и НПВП при необходимости и 20 (2-я группа) – только НПВП. При МРТ-исследовании коленных суставов синовит был обнаружен у каждого третьего больного. К концу 6-месячного наблюдения отмечено статистически значимое уменьшение выраженности синовита в 1-й группе ($p < 0,0002$), в то время как во 2-й группе число случаев синовита достоверно не изменилось [21].

Метаанализ 19 РКИ показал, что диацереин значительно улучшает симптомы ОА по сравнению с плацебо, обладает обезболивающим эффектом, сопоставимым с НПВП, но в отличие от них обладает выраженным последствием и не вызывает серьезных побочных эффектов

В 2016 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) на основании обзора публикаций о клинических исследованиях и данных метаанализов подтвердило, что эффективность Д после первого месяца лечения аналогична эффективности НПВП и выше действия парацетамола. Кроме того, установлено, что препарат обладает пролонгированным действием на симптомы болезни в течение нескольких месяцев даже после прекращения лечения [22].

Структурно-модифицирующий эффект Д был изучен в 3-летнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 507 больных первичным коксартрозом. Измерение суставной щели осуществляли при ежегодной рентгенографии тазобедренного сустава. Результаты показали, что рентгенологическое прогрессирование статистически значимо реже выявлялось у больных, получавших Д, по сравнению с группой плацебо (47,3 и 62,3% соответственно, $p = 0,007$). Замедление прогрессирования ОА в течение 3-летнего приема препарата: в среднем $0,18 \pm 0,25$ мм в год против $0,23 \pm 0,23$ мм в год в группе плацебо свидетельствует о структурно-модифицирующем

действии Д [23]. В литературе есть отдельные описания длительной терапии Д. Например, приводятся данные наблюдения за больной 60 лет с диагнозом *ОА коленных и тазобедренных суставов*, которая на протяжении 7 лет принимает Д в дозе 100 мг/день. При повторных рентгенологических исследованиях отрицательной динамики в коленных суставах не выявлено, в тазобедренных суставах – отмечалось небольшое сужение суставной щели, структура головок не изменена, появление маленьких остеофитов крыш вертлужных впадин. Результаты наблюдения свидетельствуют о клиническом и структурно-модифицирующем эффекте препарата при хорошей переносимости [24].

Применение Д в ряде случаев сопровождается нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): размягчение стула и диарея. По данным Bartels с соавт. [19], относительный риск развития диареи на фоне Д по сравнению с плацебо составляет 3,51 (95% CI 2,55–4,83). Данные остальных метаанализов говорят о том, что на фоне Д как минимум один эпизод диареи или жидкого стула отмечается у 39% больных по сравнению с 12% на плацебо. Как правило, диарея носила легкий или умеренный характер, развивалась в течение первых двух недель лечения, и в большинстве случаев симптомы диареи исчезали при продолжении лечения Д. Со стороны печени на фоне приема Д отмечено редкое повышение печеночных ферментов без повышения уровня билирубина [25]. В связи с относительно высокой частотой таких осложнений в декабре 2013 г. орган медицинского контроля Евросоюза European Medicines Agency (EMA) начал процедуру пересмотра показаний и противопоказаний к назначению препарата. Прежде всего, речь шла о диарее [26]. В дальнейшем Комитет по фармаконадзору и оценке рисков EMA (PRAC) признал, что преимущества Д превышают его недостатки, однако были рекомендованы определенные ограничения при его назначении [25]. С целью минимизации рисков со стороны ЖКТ и других нежелательных реакций (НР) рекомендовано начинать лечение препаратом с половины рекомендуемой дозы (50 мг/сут) в течение 2–4 недель, избегать одновременного назначения слабительных средств [16]. Кроме того, Д не рекомендуется назначать пациентам в возрасте старше 65 лет, у которых есть указания на возникновение диареи [27]. Помимо НР со стороны ЖКТ в литературе описаны редкие случаи поражения кожных покровов на прием Д, такие как сыпь, зуд, экзема.

В России проведено собственное крупное исследование по оценке переносимости Д в реальной клинической практике РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе). В исследовании приняли участие 3 479 больных (60,4% женщин и 39,6% мужчин, средний возраст $57,6 \pm 12,6$ года) с ОА и неспецифической болью в спине. Препарат назначался в дозе 100 мг/сут, оценка результатов лечения проводилась через 30 дней. 62,6% пациентов, помимо Д, принимали НПВП, миорелаксанты. Оценивалась эффективность терапии (динамика боли по визуальной аналого-

вой шкале – ВАШ и удовлетворенность лечением), а также частота и характер НР. Результаты исследования показали, что комплексная терапия с использованием Д была эффективна у большинства больных: интенсивность боли снизилась с $71,2 \pm 17,5$ до $22,6 \pm 16,3$ мм по ВАШ, т. е. на 68,3% по сравнению с исходным уровнем. 76% пациентов оценили результат лечения как «хороший» или «превосходный». Основные НР были связаны с ЖКТ. Отмечалось учащение стула: исходно $5,91 \pm 1,9$ эпизода дефекации в неделю, через 30 дней приема препарата – $7,3 \pm 2,8$ эпизода в неделю ($p < 0,001$). Выраженная диарея развилась только у 30 больных (0,86%). При этом частота запоров существенно снизилась – если исходно они были отмечены у 15,4% больных, то через месяц приема ДР – лишь у 3,8% ($p < 0,001$). Существенное (более чем в 2 раза в сравнении с верхним значением нормы) повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) было отмечено лишь у 20 больных (0,57%). У двух больных за период наблюдения были выявлены язвы желудка, подтвержденные при проведении эндоскопического исследования, однако данные пациенты помимо Д принимали и НПВП; еще у одной пациентки – обострение желчнокаменной болезни. Кроме того, были отмечены такие НР, как кожные аллергические реакции ($n = 2$), головная боль ($n = 1$), головокружение ($n = 2$), общая слабость ($n = 1$), сонливость ($n = 1$), частое мочеиспускание ($n = 1$) и острая задержка мочи ($n = 1$). Однако связь этих НР с приемом Д во всех случаях была сомнительной; наиболее вероятной причиной их развития является прием НПВП [28]. При оценке влияния препарата на ССС достоверных результатов отрицательного воздействия получено не было. Достаточно значимым в данном случае представляется факт, что на протяжении более чем 20 лет применения Д ни одного сообщения о развитии острого коронарного синдрома или инфаркта миокарда не зарегистрировано. Кроме того, поскольку Д не оказывает отрицательного влияния на ССС, предполагается его применение у больных ОА с сосудистой коморбидностью, особенно при наличии противопоказаний для НПВП [22].

Так, в исследование, проведенное профессором А.В. Наумовым, было включено 60 больных с ОА и разными формами ИБС и с противопоказаниями к назначению НПВП (прием оральных антикоагулянтов, аорто-коронарное шунтирование, прием 2-й антиагрегантной терапии). Больные были рандомизированы на две группы. Первая группа (30 больных, средний возраст – $72,3 \pm 8,5$ года) получала препарат Диафлекс 100 мг/день. При недостаточном обезболивании больным рекомендовался дополнительный прием парацетамола в титруемой дозе от 1–4 г/сут. Вторая группа (30 больных, средний возраст $71,6 \pm 9,3$ года) – только парацетамол в титруемой дозе от 1–4 г/сут. Длительность наблюдения – 90 дней. Результаты исследования показали, что назначение Д в комплексной терапии ОА позволяет снизить интенсивность боли на 80% за 90 дней ($p = 0,03$), уменьшить дозу и сроки приема парацетамола на 71,5%

ДИАФЛЕКС

ДИАЦЕРЕИН КАПСУЛЫ 50 МГ № 30

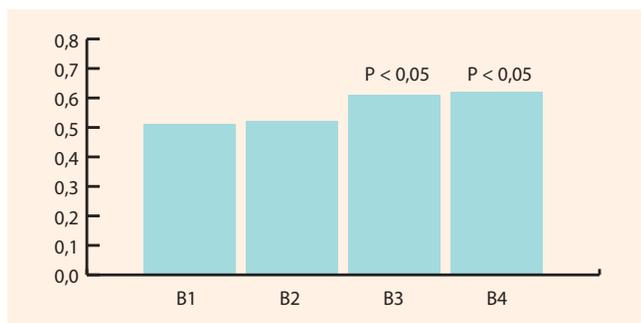
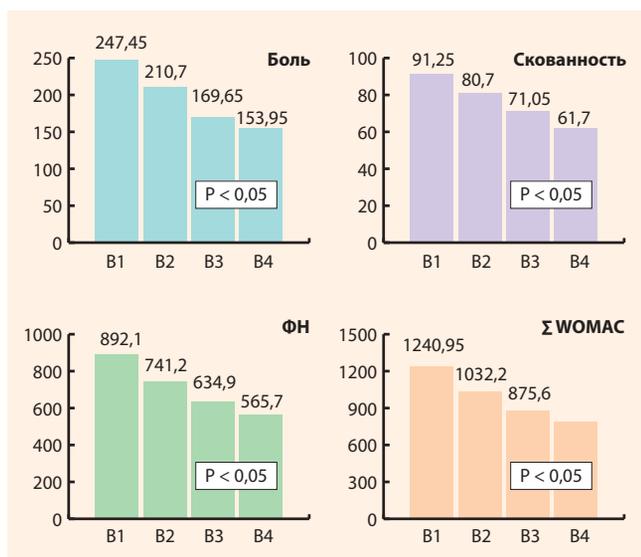
НПВП НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

*Курс на эффективность
и безопасность!*



- ✓ Препарат первой линии для длительного контроля боли и воспаления при заболеваниях костно-мышечной системы – остеоартроза, остеохондроза (ESCEO, 2016)
- ✓ Показан пациентам с высоким кардиоваскулярным риском (ИБС, инфаркт, инсульт) и принимающим антиагреганты



Рисунок 1. Оценка качества жизни по анкете EQ 5D**Рисунок 2.** Динамика показателей индекса WOMAC

($p = 0,04$) за тот же период. Прием препарата привел к снижению маркеров системного воспаления (СРБ на 76,7%, $p = 0,04$, IL-1 β на 30%, $p = 0,04$), в то время как в группе контроля данных изменений не наблюдалось. Кроме того, трехмесячная терапия Д сопровождалась лучшим контролем гликемии у пациентов с сопутствующим СД2 [29].

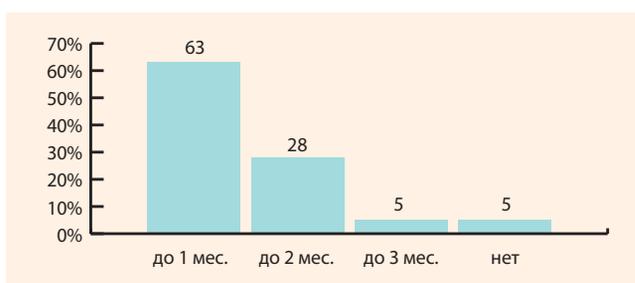
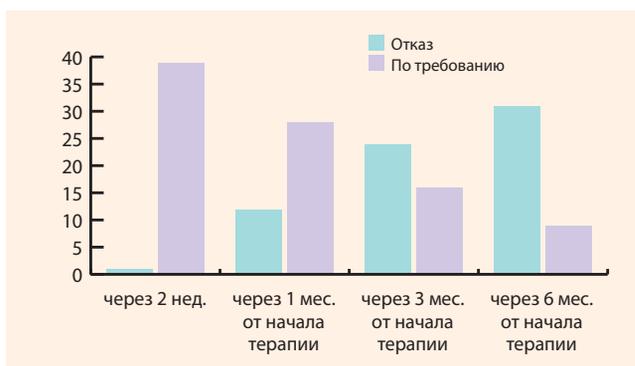
В настоящее время в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках многоцентровой программы «Остеоартроз: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» проводится открытое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Диафлекс у пациентов с ОА коленных суставов, в т. ч. и с коморбидностью. В исследование включено 80 больных обоих полов с ОА коленных суставов 2–3-й стадии по Келлгрону и Лоуренсу в возрасте 45–70 лет. Длительность исследования – 9 месяцев (6 месяцев терапии и 3 месяца наблюдения). В настоящее время 40 пациентов закончили терапию. Средний возраст больных составил $61,6 \pm 6,94$ (от 47 до 75 лет), средняя длительность заболевания – $10,75 \pm 5,91$ (от 3 до 30 лет), средний ИМТ – $31 \pm 5,02$ кг/м² (16 пациентов – избыточная масса тела, 17 – ожирение 1-й степени, 2 – ожирение 2-й степени, 5 – ожирение 3-й степени). Предварительные результаты продемонстрировали статистически значимое снижение боли при ходьбе

уже на втором визите, т. е. через 1 месяц терапии. При оценке боли, скованности, функциональной недостаточности и суммарного индекса WOMac достоверное снижение показателей отмечено на третьем визите, т. е. через 3 месяца терапии. При оценке качества жизни по EQ 5D тоже отмечалось статистически значимое улучшение показателей через 3 месяца терапии (рис. 1, 2).

При оценке эффективности лечения по мнению врача и пациента уже через 1 месяц терапии 73% больных отметили улучшение состояния, а через 3 месяца – 93% больных оценили свое состояние как улучшение и значительное улучшение. Подавляющее число пациентов (63%) через 1 месяц терапии отметили наступление эффекта, еще 28% больных – через 2 месяца лечения. При оценке потребности в приеме НПВП уже через 2 недели от начала терапии все больные стали принимать НПВП «по требованию», через 1 месяц 30% больных смогли отменить прием НПВП, а через 3 месяца от приема НПВП отказались уже более 77% больных (рис. 3, 4).

Переносимость терапии в целом была хорошая. Серьезных НР отмечено не было. У одной пациентки отмечалась изжога через 5 дней терапии, длилась в течение 4 дней, купирована самостоятельно, связь с препаратом сомнительная. У двух пациенток отмечалась диарея до 4 раз в день, возникшая сразу после начала терапии (длительность: у одной пациентки 1 неделя, у другой – 2 недели). НЯ не явились причиной прерывания терапии и отклонений от протокола.

Таким образом, данные предварительных результатов демонстрируют статистически значимое положительное влияние препарата на боль, скованность, функциональ-

Рисунок 3. Время наступления эффекта**Рисунок 4.** Потребность в НПВП

ное состояние суставов. Более подробные результаты, в т. ч. и влияние Д на коморбидный фон пациентов, будут представлены после окончания исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Д включен в ряд рекомендаций по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов, в июле 2014 г. PRAC/EMA подтвердили профиль безопасности Д, который за 20 лет не претерпел изменений, и пришли к заключению о благоприятном соотношении пользы и риска от приме-

нения препарата для симптоматического лечения ОА коленных и тазобедренных суставов. Рабочая группа ESCEO тоже пришла к выводу, что польза от применения Д перевешивает связанные с ним риски и определила Д как один из препаратов первой линии для медикаментозной терапии ОА. Вместе с тем требуется дальнейшее изучение эффективности препарата при других локализациях ОА, для подтверждения его структурно-модифицирующих свойств и использования при различных фенотипах ОА, например при сочетании ОА с заболеваниями ССС, СД2, метаболическим синдромом. 

ЛИТЕРАТУРА

- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis – a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 1697-707.
- Qvist P, Bay-Jensen AC, Christiansen C, Dam EB, Pastoureaux P, Karsdal MA. The disease modifying osteoarthritis drug (DMOAD): Is it in the horizon? *Pharmacol Res*, 2008, 58(1): 1-7.
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 44(3): 253-65.
- Martel-Pelletier J and Pelletier J-P. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.*, 2010, 2(2): 95-104.
- Moldovan F, Pelletier JP, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Diacerein and rhein reduce the ICE-induced IL-1 beta and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthr Cartil*, 2000, 8: 186-96.
- Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *J Rheumatol*, 1998, 25(4): 753-62.
- Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, Tardif G, Martel-Pelletier J. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1 rasyntesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritic cartilage degradation. *Osteoarthr Cartil*, 1996, 4(1): 77-84.
- Yaron M, Shirazi I, Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthr Cartil*, 1999, 7(3): 272-80.
- Mendes AF, Caramona MM, de Carvalho AP et al. Diacerein and Rhein prevent IL-1b-induced nuclear factor-kappa B activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa B alfa. *Pharmacol Toxicol*, 2002, 91: 22-8.
- Martin G, Bogdanowicz P, Domagala F, Ficheux H, Pujol JP. Rhein inhibits interleukin-1beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappaB and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: a potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis. *Inflammation*, 2003, 27(4): 233-46.
- Ferreira Mendes A, Caramona MM, de Carvalho AP, Lopes MC. Diacerein and rhein prevent interleukin-1 beta-induced nuclear factor-kappa B activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa B-alpha. *Pharmacol Toxicol*, 2002, 91(1): 22-8.
- Felisz N, Boumediene K, Ghayor C, Herrouin JF, Bogdanowicz P, Galerra P et al. Stimulating effect of diacerein on TGF beta 1 and beta 2 expression in articular chondrocytes cultured with and without interleukin-1. *Osteoarthr Cartil*, 1999, 7(3): 255-64.
- Sanchez C, Mathy-Hartert M, Deberg MA, Ficheux H, Reginster JY, Henrotin YE. Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads. *Biochem Pharmacol*, 2003, 65(3): 377-88.
- Schoengen RN, Giannetti BM, Van de Leur E, Reinards R, Greiling H. Effect of diacetylrhein on the phagocytosis of polymorphonuclear leucocytes and its influence on the biosynthesis of hyaluronate in synovial cells. *Arzneimittelforschun*, 1988, 38(1)(5): 744-8.
- Pelletier JP, Lajeunesse D, Reboul P, Mineau F, Fernandes JC, Sabouret P et al. Diacerein reduces the excess synthesis of bone remodeling factors by human osteoblast cells from osteoarthritic subchondral bone. *J Rheumatol*, 2001, 28(4): 814-24.
- Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(10): 2339-48.
- Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006, 166(17): 1899-906. (Erratum in: *ArchIntern Med*. 2007;167(5):444).
- Fidelix TSA, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006 Jan 25, 1: CD005117.
- Bartels EM, Bliddal H, Schondorff PK, Altman RD, Zhang W, Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthri- tis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthr Cartil*, 2010, 18(3): 289-96.
- Удовика М.И. Диациреин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов с вторичным рецидивирующим синовитом. *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53(6): 614-618.
- Заиграева Н.К. Оценка эффективности препарата Артрокер при остеоартрозе коленных суставов. *Современная ревматология*, 2013, 7(4): 23-5.
- Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, Kanis JA, Burkhart FL, Maheu E, Martel-Pelletier J, Monfort J, Pelletier J-P, Rene R, Reginster J-Y. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging*, 2016, 33: 75-85. DOI 10.1007/s40266-016-0347-4
- Dougades M, Nguen M, Berdah L et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial. *Arthr Rheum*, 2001, 44(11): 2539-47.
- Балабанова Р.М. Применение диациреина для лечения остеоартроза крупных суставов (обзор литературы и собственный опыт). *Современная ревматология*, 2015, 9(3): 30-32.
- Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014.
- PRAC recommends suspension of diacerein-containing medicines. Committee cites concerns over gastro-intestinal side effects and liver toxicity. 6 December 2013 EMA/679264/2013/rev.2.
- Ratnaik RN, Jones TE. Mechanisms of drug-induced diarrhea in the elderly. *Drugs Aging*, 1998, 13(3): 245-53.
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И. Оценка переносимости диациреина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53(2): 169-174.
- Наумов А.В. Эффективность и безопасность диациреина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП. *Поликлиника*, 2015, 5(1): 33-37.