

Применение диацереина и гликозаминогликан-пептидного комплекса в патогенетической терапии хронической боли в нижней части спины: результаты многоцентрового наблюдательного исследования

Ан. Б. Данилов¹, Ал. Б. Данилов², Ю. В. Каракулова³, Л. И. Рейхерт⁴, Т. А. Щербоносова⁵.

¹ д-р мед наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва;

² д-р мед наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва;

³ д-р мед наук, профессор, ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера», г. Пермь;

⁴ д-р мед наук, профессор, ФГБОУ ВО «Тюменская ГМА», г. Тюмень;

⁵ канд. мед наук, заведующая стационаром Центра иммунной таргетной терапии, зам. главного врача по клинико-экспертной работе клиники «Клиника Семейная», г. Москва.

Распространенность хронической боли в спине у взрослого населения России составляет 48,2 % — 56,7 % без существенных различий между мужчинами и женщинами, а ежегодная заболеваемость — 5 % [1, 2]. Число пациентов, страдающих хронической поясничной дорсопатией, увеличивается с возрастом, достигая уровня 50 % и более среди лиц старше 60 лет [3]. В настоящее время большинством авторов устанавливается тесная связь между хронической болью и потенциально модифицируемыми психосоциальными факторами (тревожностью, депрессией, катастрофизацией (страхом, связанным с болью, ожиданием, что боль в спине — проявление «опасного» заболевания, ведущее к инвалидизации)) [4–6]. Кроме того, в настоящее время в литературе активно обсуждается тесная взаимосвязь хронического низкоинтенсивного воспаления в костно-хрящевых структурах и боли с коморбидными заболеваниями, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы [1, 3, 7].

Основными направлениями лечения боли в нижней части спины (БНЧС) является симптоматическое воздействие на боль и мышечный спазм, однако не менее важными выступают патогенетические методы замедления прогрессирования структурных изменений межпозвонковых дисков и суставов позвоночника [7]. Принципиальное место среди групп лекарственных препаратов, воздействующих на патогенез БНЧС, занимают, так называемые, медленно действующие лекарственные препараты (МДЛП), изменяющие течение остеоартрита (ОА) [Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis, SYSADOA], которые наряду с противовоспалительным и анальгетическим эффектом, обладают способностью стимулировать биосинтез мукополисахаридов и репарацию суставного хряща [8–10].

Для терапии ОА и хронической неспецифической боли в спине в настоящее время используется препарат Румалон® — гликозаминогликан-пептид-

ный комплекс (ГАГ-ПК), который зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство [11–13]. Механизм действия ГАГ-ПК имеет несколько точек приложения: препарат стимулирует синтез протеогликанов, коллагена II типа, гиалуроновой кислоты в хондроцитах, ингибирует действие интерлейкина-1 на хрящевую ткань, повышает уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ, снижает активность коллагеназы и гиалуронидазы [11]. Комплексный состав Румалона включает гликозаминогликаны (хондроитин-4-сульфат (64,5 %), хондроитин-6-сульфат (16,5 %), хондроитин (9,5 %), дерматан-сульфат (3,4 %), гиалуроновая кислота (2,1 %) и кератан-сульфат (4,0 %)) и пептиды (ламинин, фибронектин, коллаген и регуляторные пептиды красного костного мозга) [13]. Международные и отечественные плацебо-контролируемые клинические исследования, а также рандомизированные и наблюдательные исследования, проведенные в последние годы, показали, что Румалон® при длительном курсовом применении способен оказывать симптом-модифицирующее действие и замедлять прогрессирование ОА [13–19]. Румалон® применяется в виде внутримышечных инъекций по 1 мл 3 раза в неделю, курс включает 25 инъекций или по 2 мл 3 раза в неделю, курс включает 15 инъекций; повторять курс лечения рекомендуется 2 раза в год.

Другим эффективным симптоматическим препаратом замедленного действия является диацереин. В многочисленных исследованиях последних лет выявлена способность диацереина снижать ноцицепцию в поврежденной ткани посредством ингибирования синтеза каскада провоспалительных медиаторов. Отсутствие эффекта в отношении простагландинов обеспечивает безопасность данного лекарственного препарата, что выгодно отличает его от НПВП и анальгетиков других групп [19–21]. В отличие от НПВП, эффект диацереина развивается в течение 2–4 недель, но и продолжается более 2-х месяцев после окончания лечения. К настоящему моменту проведены многочисленные исследования, демонстрирующие противовоспалительное, обезболивающее и структурно-модифицирующее действие диацереина. SYSADOA, в частности диацереин, вошли в ряд клинических рекомендаций Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА в качестве препаратов первой линии для длительного лечения ревматических заболеваний, приводящих к возникновению болевых расстройств [21]. Противовоспалительное действие диацереина и его активного метаболита реина базируется на целенаправленном ингибировании синтеза интерлейкина-1 β , подавлении экспрессии

рецепторов к интерлейкину-1 на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к данному цитокину [22]. Внутри клетки реин уменьшает выработку многих провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа, оксида азота и металлопротеиназ, вызывающих разрушение компонентов хрящевого матрикса и прогрессирование заболевания [23]. Кроме того, диацереин оказывает протективное влияние на процессы ремоделирования субхондральной кости, антикатаболическое и проанаболическое действие, что позволяет замедлить течение патологического процесса в костно-хрящевой ткани [24–26]. Эффективность и безопасность курсового применения препарата Диафлекс Ромфарм (диацереин) при лечении хронической неспецифической боли в спине у пациентов с относительными противопоказаниями к назначению НПВП была оценена в наблюдательном исследовании, показавшем положительный результат с точки зрения контроля боли и воспаления [20].

Безусловно, перспективным методом повышения эффективности терапии SYSADOA может быть комбинированное использование различных представителей этой лекарственной группы. В частности, интересным представляется сочетание инъекционного (ГАГ-ПК, Румалон®) и перорального (диацереин, Диафлекс Ромфарм) препаратов SYSADOA. Они различаются по фармакологическим свойствам и механизму действия, химической структуре и форме применения, поэтому при их сочетании можно ожидать суммации терапевтических эффектов. Оба лекарственных препарата хорошо переносятся, крайне редко вызывают серьезные нежелательные реакции и могут назначаться пациентам с серьезной коморбидной патологией [27]. Результаты рандомизированного мультицентрового клинического исследования ГЛАДИОЛУС была подтверждена высокая эффективность сочетанного применения препаратов Румалон® и Диафлекс Ромфарм при ОА коленных и тазобедренных суставов [28, 29]. Оценка эффективности и безопасности монотерапии препаратом Румалон® и сочетанного применения препаратов Румалон® и Диафлекс Ромфарм у пациентов с хронической неспецифической болью в спине была проведена в рамках наблюдательного мультицентрового исследования ДИНАМИКА II (Дифференцированное Назначение Медленно действующих симптоматических средств с учетом Индивидуальной Клиники остеоАртрит и хронической неспецифической боли в спине).

Цель настоящего исследования — оценить эффективность монотерапии ГАГ-ПК (Румалон®) и его комбинации с диацереином (Диафлекс Ромфарм) у больных с хронической болью в спине.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 4640 пациентов, соответствующие критериям включения:

- Возраст более 18 лет
- Диагноз — дорсопатия
- Умеренная или выраженная боль в спине исходно на момент осмотра
- Необходимость в приеме НПВП
- Информированное согласие на участие в исследовании, подписанное пациентом

Критерии исключения: непереносимость действующих или вспомогательных веществ препаратов, применяемых в схеме лечения, тяжелая коморбидная патология, препятствующая проведению курса лечения и повторным визитам в центр.

При проведении ретроспективного анализа первичных данных клинического исследования получены следующие результаты: 1348 пациентам (1 группа, 29 %) проводилась монотерапия ГАГ-ПК (препарат Румалон®, К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.), 3292 человек (2 группа, 71 %) получали комбинированный курс лечения — ГАГ-ПК (Румалон®) и диацереином (препарат Диафлекс Ромфарм, К.О. Ромфарм Ком-

пани С.Р.Л.). Выбор терапии определялся в каждом конкретном случае врачом с учетом оценки клиники и не регламентировался планом настоящего исследования. Полученные при динамическом обследовании пациентов клинические данные позволили провести оценку эффективности лечения хронической боли в спине в двух параллельных группах пациентов — получавших монотерапию ГАГ-ПК и комбинацию ГАГ-ПК и диацереина. Клиническая характеристика групп пациентов до включения в исследование представлена в таблице 1.

Характеризуя группы пациентов, участвующих в исследовании, можно констатировать, что в обеих группах значимо преобладали женщины. При распределении по возрасту это были преимущественно пациенты старше 60 лет. У 95 и 98 % пациентов длительность боли была от 1 до 5 лет, наибольшая длительность отмечалась в подгруппе пациентов возрастом старше 60 лет — в среднем 1,67 в первой группе и 2,49 во второй. В обеих группах, как продемонстрировано в таблице 1 и на рис. 1, преобладали лица с болью в нижней части спины (53,9 и 44,7 % соответственно). Большинство пациентов обеих групп дополнительно имели и другую скелетно-мышечную патологию — ОА коленных, тазобедренных, плечевых и межфаланговых суставов. Анализ коморбидной патологии показал преобладание в обеих группах исследуемых артериальной гипертензии (37 и 39,8 %). У 25 и 22,4 % пациентов наблюдались заболевания желудочно-кишечного тракта, у 9,2 и 11,6 % — сахарный диабет, в 3,7 и 4,3 % встречались хронические заболевания почек. Среди наблюдаемых пациентов в равной степени по группам были распределены пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда (5,2 и 6,2 %) и инсульт (2,4 и 3,5 %). Группы достоверно отличались по числу курящих лиц, таковых достоверно больше было в 1 группе (18,4 %).

Как представлено в таблице 1, группы исходно были различны по степени выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) при движении, в покое, и в ночное время, а также по наличию симптомов натяжения корешков. Выбор терапии осуществлялся на основании клинических данных о состоянии пациента, вследствие чего в группу комбинированной терапии были включены пациенты с исходно более высокими показателями. Пациенты обеих групп (66,7 и 77,1 % случаев) принимали обезболивающие препараты из группы НПВП с неполным эффектом. Менее 12 % пациентов в обеих группах ранее получали лечение препаратом SYSADOA в таблетированной или инъекционной формах.

Пациентам обеих групп проведен стандартный курс терапии ГАГ-ПК (Румалон®, К.О. Ромфарм Компа-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп наблюдения

Показатели	Группа 1 (n = 1348 чел)	Группа 2 (n = 3292 чел)
Женщины / мужчины, %	59,1 / 40,9	62,7 / 37,3
Возраст, лет	54,66 ± 24,2	57,6 ± 12,2
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8 ± 8,42	28,2 ± 14,8
Боли в шейном отделе	27,6 %	34,7 %
Боли в грудном отделе	18,5 %	20,6 %
Боли в поясничном отделе	53,9 %	44,7 %
Длительность болезни, лет	1,43 (1; 3)	1,92 (1; 2,5)
Наличие симптомов натяжения корешков, %	36 %	45 %
Выраженность боли по ВАШ при движении, баллы	5,66 ± 1,6	6,18 ± 1,61
Выраженность боли по ВАШ в покое, баллы	4,06 ± 1,85	4,8 ± 2,04
Выраженность боли по ВАШ ночью, баллы	3,36 ± 2,1	4,1 ± 2,31
Оценка общего состояния, баллы	5,06 ± 1,8	5,64 ± 1,8
Прием НПВП	66,7 %	77,1 %
Прием ХП ранее	8 %	11,8 %

ВАШ — визуально-аналоговая шкала;

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты;

ХП — хондропротекторы.

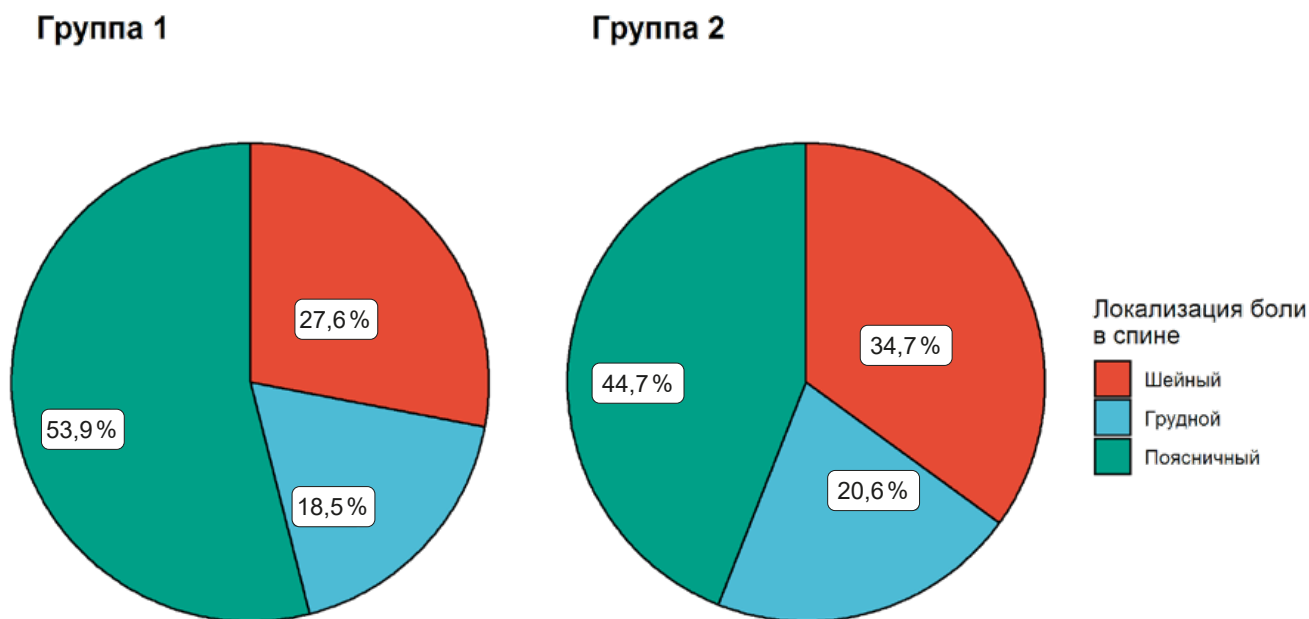


Рис. 1. Распределение пациентов исследуемых групп по локализации болевых ощущений.

ни С.Р.Л.), препарат вводился внутримышечно 0,3 мл в 1-й день, 0,5 мл во 2-й день, затем по 1 мл 3 раза в неделю, всего 25 инъекций. Пациентам 2-й группы проводилось комбинированное лечение ГАГ-ПК и диацереином (Диафлекс Ромфарм, К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.) в первые две недели 50 мг в сутки, с третьей недели — 100 мг в сутки при хорошей переносимости.

Результаты лечения оценивались в динамике через 1 и 2 месяца после старта терапии по следующим показателям: оценка эффективности лечения пациентом и врачом, снижение интенсивности боли (по ВАШ 0–10) при движении, в покое и ночью от исходной, общая оценка состояния здоровья в динамике, уменьшение числа пациентов с симптомами напряжения, уменьшение потребности в использовании НПВП.

Все участвовавшие в исследовании пациенты подписали информированное согласие. Данные по каждому пациенту записывались в специальную исследовательскую карту на основании сведений, зафиксированных лечащим врачом в амбулаторной карте. Полная информация, представленная исследователями, была в последующем внесена в общую компьютерную базу данных и подвергнута математической обработке и статистическому анализу. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью интегрированного пакета для статистического анализа «Statistica v.10». Проведенная оценка исходных данных по виду распределения не позволила использовать параметрические методы исследования, так как не все сравниваемые группы имели

нормальное распределение данных. Для сравнения независимых выборок непараметрических данных использовался критерий Манна-Уитни, для сравнения показателей до и после лечения — критерий Вилкоксона. При исследовании корреляционной зависимости использовался коэффициент Спирмена (R). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 4640 участников исследования полный курс терапии завершили 4622 человека (99,6%), только 18 человек досрочно прекратили курс лечения — в основном по не связанным с ним причинам.

У пациентов обеих групп выявлено значительное уменьшение интенсивности боли при движении относительно исходных значений как при движении, так и в покое и ночью (табл. 2). При оценке динамики выраженности боли и общего состояния пациентов между группами в таблице 2 отмечается преимущество комплексного применения препаратов ГАГ-ПК (Румалон®) и диацереина (Диафлекс Ромфарм). Так, в группе монотерапии боль при движении снизилась через 1 месяц терапии в среднем на 2,12 балла и через 2 месяца — на 3,88 балла, тогда как в группе комбинированной терапии этот показатель был выше на 2,57 и 4,47 балла соответственно.

Оценка общего состояния здоровья пациентов через 1 и 2 месяца выявила существенное его улучшение в обеих группах, однако достоверно лучше был эффект от совместного применения ГАГ-ПК (Румалон®) и диацереина (Диафлекс Ромфарм).

Таблица 2. Оценка эффективности лечения в сравниваемых группах через 1 и 2 месяца.

Показатель ВАШ, баллы	p-уров.	Группа ГАГ-ПК n = 1339	Группа ГАГ-ПК + диацереин n = 3283
Боль при движении через 1 мес	p < .001	3,54 ± 1,57	3,61 ± 1,58
Боль при движении через 2 мес	p < .001	1,53 ± 1,42	1,42 ± 1,39
Боль в покое через 1 мес	p < .001	2,44 ± 1,48	2,72 ± 1,66
Боль в покое через 2 мес	p < .001	1,18 ± 1,11	1,19 ± 1,31
Боль ночью через 1 мес	p < .001	1,89 ± 1,49	2,16 ± 1,68
Боль ночью через 2 мес	p < .001	0,98 ± 1,04	0,94 ± 1,16
Оценка общего состояния через 1 мес	p < .001	3,12 ± 1,52	3,23 ± 1,53
Оценка общего состояния через 2 мес	p < .001	1,18 ± 1,32	1,21 ± 1,31

У большинства пациентов, принявших участие в исследовании, при оценке эффективности лечения врачом через 1 месяц отмечалось значительное улучшение или улучшение состояния. В частности, в 1-й группе состояние улучшилось или значительно улучшилось в 69,4 % случаев, тогда как у пациентов, получавших комплексное лечение ГАГ-ПК и диацереином, этот показатель достиг 89,5 %, а через 2 месяца показатель составил 79,4 % и 92,6 % соответственно. Достоверно выше показатель значительного улучшения состояния при оценке врачей оказался в группе с комплексным применением ГАГ-ПК и диацереина (65,7 % относительно 60,5 %). По оценке пациентов — улучшение и значительное улучшение через 1 месяц отметили 75,6 % пациентов группы монотерапии и 80,8 % пациентов в группе комбинированного лечения. При наблюдении в динамике через 2 ме-

сяца 82% и 89% пациентов соответственно отметили значительное улучшение или улучшение состояния, при этом значительное улучшение достоверно чаще отмечалось пациентами группы комбинированной терапии — 59,9 % против 55,4 % (рис. 2).

В результате проведения патогенетического лечения через 2 месяца большинство пациентов в обеих группах отказались от приема НПВП (рис. 2). Значительное уменьшение частоты приёма дополнительных обезболивающих препаратов через 2 месяца было выше в группе комбинированной терапии — 29 % против 25 %.

С учетом того, что досрочно прекратили участие в исследовании всего 18 пациентов (0,4 %), следует констатировать, что переносимость лечения оказалась благоприятной. Из 1-ой группы 9 человек прервали курс лечения: в 3 случаях в связи с аллер-

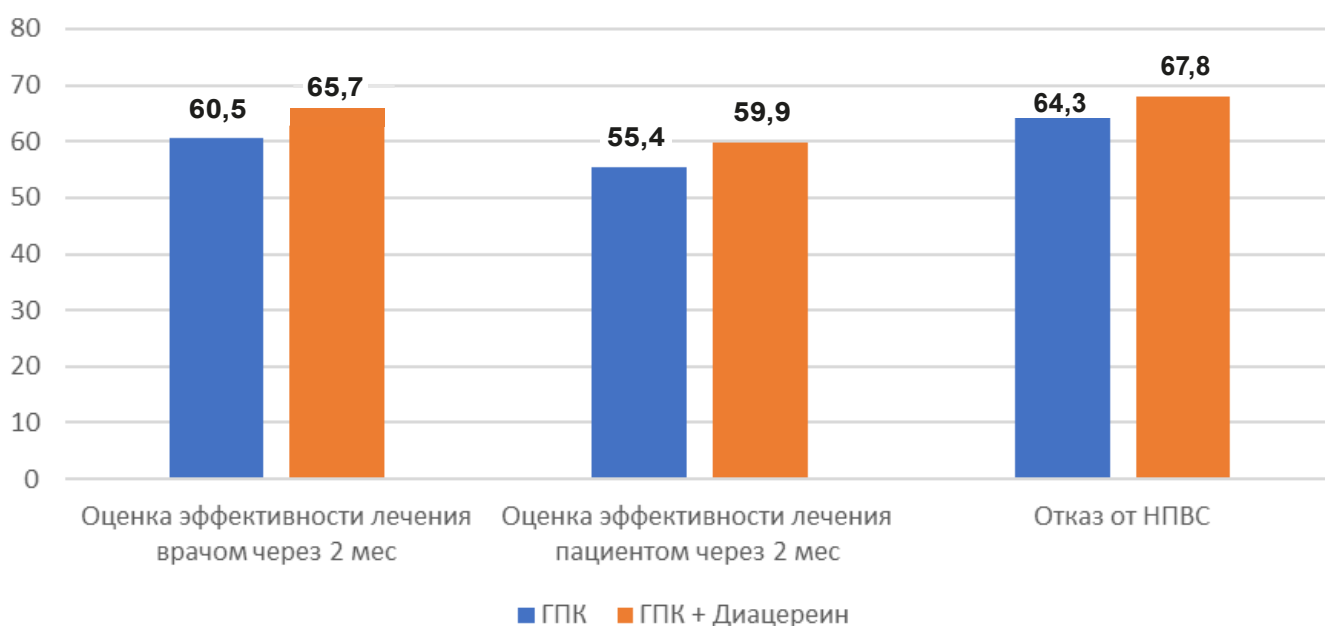


Рис. 2. Процент оценки «значительное улучшение» и отказа от приёма НПВП через 2 месяца лечения.

гическими реакциями в виде крапивницы, а 6 человек по немедицинским техническим причинам. Во второй группе также было 9 незавершенных случаев (0,3 %): в 4 случаях в связи с нежелательным явлением в виде дискомфорта в кишечнике, 2 случая в связи с аллергическими реакциями (крапивница) и 3 — по немедицинским причинам. Согласно данным первичной документации, аллергические реакции в виде высыпаний на коже были условно связаны с применяемым лечением, так как в течение первой недели лечения пациенты продолжали дополнительно принимать обезболивающие препараты. Серьезных нежелательных явлений у пациентов, принимавших участие в исследовании не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам многоцентрового наблюдательного исследования ДИНАМИКА II (ДИфференцированное НАзначение Медленно действующих симптоматических средств с учетом Индивидуальной Клиники остеоАртриты и хронической неспецифической боли в спине) можно сделать вывод об эффективности патогенетической монотерапии инъекционным МДСС ГАГ-ПК (Румалон®), а также его применения в сочетании с диацереином (Диафлекс Ромфарм) у пациентов с неспецифической болью в спине. В обеих группах отмечено существенное улучшение состояния, уменьшение выраженности болевого синдрома. В группе пациентов, получавших монотерапию ГАГ-ПК, болевой синдром при движении достоверно снизился с $5,66 \pm 1,6$ до $3,54 \pm 1,577$ балла через 1 месяц и до минимальных значений — $1,53 \pm 1,42$ балла через 2 месяца, также в динамике существенно уменьшилась потребность в НПВП — через 2 месяца отказаться от них смогли 64,3 % пациентов, что подтверждает полученные ранее данные [14–16] о том, что терапия препаратом Румалон® уменьшает выраженность болевого синдрома, воздействуя на патогенетические механизмы, а также существенно снижает потребность больных в дополнительном обезболивании. Эффективность и безопасность препарата была подтверждена несколькими крупными международными и отечественными рандомизированными плацебо-контролируемыми клиническими исследованиями у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов, а также неспецифической болью в спине с длительностью наблюдения от 3 месяцев до 16 лет [11, 12, 14, 17–19, 30].

Полученные нами данные свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированного применения внутримышечных инъекций ГАГ-ПК (Румалон®) с пероральным приемом диацереина (Диафлекс Ромфарм) [19, 20, 28, 29]. Вероятно,

синергичное действие препаратов с разными механизмами действия способствует повышению терапевтического потенциала лечения. Механизм действия ГАГ-ПК направлен на подавление воспаления и активности протеолитических ферментов, уменьшение апоптоза хондроцитов и увеличение образования сульфатированных мукополисахаридов [14–18]. В свою очередь, диацереин оказывает действие за счет подавления активности провоспалительного интерлейкина-1 β , таким образом влияя на молекулы адгезии и синтез медиаторов воспаления [31, 32]. Необходимо отметить, что в группу комбинированной терапии были включены пациенты с исходно более высокими показателями болевого синдрома, которым требовалась более интенсивная патогенетическая терапия. Болевой синдром при движении у этих пациентов исходно составлял $6,18 \pm 1,61$ балла, через 1 месяц достоверно снизился до $3,61 \pm 1,58$, а через 2 месяца уже до $1,42 \pm 1,39$ балла. Также значительно уменьшилась потребность в НПВП — через 2 месяца отказаться от них смогли 67,8 % пациентов.

Данные проведенного многоцентрового наблюдательного исследования ДИНАМИКА II коррелируют с результатами исследований ГЛАДИОЛУС и ДИНАМИКА в ревматологии, показавших более высокую эффективность комбинированной терапии ГАГ-ПК (Румалон®) и диацереином (Диафлекс Ромфарм), оказывающими аддитивный эффект при совместном применении. Хороший ответ на лечение по критерию OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) — OARSI наблюдался и в группе монотерапии ГАГ-ПК, и в группе комбинированной терапии. Однако число ответивших на лечение было значимо выше в группе комбинированной терапии ГАГ-ПК и диацереина, в которой большее количество пациентов смогли полностью отменить НПВП.

Результаты данного масштабного клинического исследования являются пионерскими по оценке эффективности и безопасности совместного применения ГАГ-ПК и диацереина при неспецифической боли в спине, представляют клинический и научный интерес для дальнейшего изучения их положительного эффекта у пациентов с дорсопатией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, совместное применение препаратов Румалон® (ГАГ-ПК), и Диафлекс Ромфарм (диацереин) является эффективной терапевтической комбинацией у пациентов с болями в спине различной локализации, что выражается значительным улучшением состояния, снижением интенсивности боли и отказом от приема НПВП у пациентов с различной локализацией неспецифической боли в спине.

Литература

1. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 368с.
2. Павленко С.С., Денисов В.Н., Фомин Г.И. Организация медицинской помощи больным с хроническими болевыми синдромами. — Новосибирск. — 2002. — 221 с.
3. Парфенов В.А., Исайкин А.И. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2016. — 104 с.: 12 илл..
4. Камчатнов П.Р. Современные принципы ведения пациентов с болью в нижней части спины / П.Р. Камчатнов // Клиницист. - 2008. - №1. - С.32-38.
5. Яльцева Н.В. Проблема коморбидности боли в нижней части спины и депрессии в практике врача первичного звена (обзор) / Н.В. Яльцева, Е.А. Григорьева, Н.И. Коршунов // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. - 2009. - №2. - С.13-16.
6. Walsh T.L. Screening for depressive symptoms in patients with chronic spinal pain using the SF-36 Health Survey / T.L. Walsh, K. Homa, B. Hanscom et al. // Spine J. - 2006. - 6. - P. 316–20.
7. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? Curr Opin Pharmacol. 2017;37:35–40
8. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Ханмурзаева С.Б. Новые возможности лечения пациента с поясничной болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(12): 162-167.
9. Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? Joint Bone Spine. 2006;73(6):606-609. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.09.008>
10. Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E., Vergés J., Pelletier J.P. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. Molecules. 2015;20(3):4277-4289.
11. Каратеев А.Е. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):91-6
12. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю. и др. Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС (ГПК при лечении остеоартрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов). Современная ревматология. 2020;14(2):76–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-76-83
13. Pavelka K, Gatterova J, Gollerova V, et al. A 5-year randomized controlled, doubleblind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. Osteoarthritis Cartilage. 2000 Sep; 8(5):335-42. doi: 10.1053/joca.1999.0307
14. Klein R, Becker E.W., Berg P.A., Bernau A. Immunomodulatory properties of rumalon, a glycosaminoglycan peptide complex, in patients with osteoarthritis: activation of T helper cell type 2 cytokines and antigen-specific IgG4 antigen-specific IgG4 antibodies. J Rheumatol. 2000 Feb;27(2):448-54.
15. Dean D, Muniz O, Rodriguez I, et al. Amelioration of lapine osteo- arthritis by treatment with glycosaminoglycan-peptide association complex (Rumalon). Arthritis Rheum. 1991 Mar;34(3):304-13. doi: 10.1002/art.1780340308.
16. Vignon E, Martin A, Mathieu P, et al. Study of the effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the degradative enzyme activities in human osteoarthritic cartilage. Clin Rheumatol. 1990 Sep;9(3):383-8.
17. Bouakka M, Loyau G, Bocquet J. Effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the biosynthesis of proteoglycans in articular chondrocytes treated with interleukin-1. Curr Ther Res. 1988;43:588–599.
18. Anfeld M, Erne B. The mode of action of a glycosaminoglycan-peptide-complex (Rumalon) on articular cartilage of the rat in vivo. Clin Rheumatol. 1987 Sep;6(3):340-9.
19. Максимова М.Ю., Герасимова Е. В., Шаров М. Н., Прокофьева Ю.С. Боль в шее при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника Medica Mente // Неврология. — 2017. — Т. 3, № 3. — С. 48–52.
20. Данилов Ан.Б., Курушина О.В., Каракулова Ю.В., Барулин А.Е., Новикова Л.Б., Волкова Л.И., Комаров А.Н. Хроническая неспецифическая боль в спине: многоцентровое исследование препарата Диафлекс. Manage pain. - 2018; 3: с. 38-42.
21. Fidelix T.S., Macedo C.R., Maxwell L.J., Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis // Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 10; (2): CD005117. doi: 10.1002/ 14651858. CD005117. pub3.
22. Martel-Pelletier J, Pelletier J.P. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process // Ther Adv. Musculoskelet Dis. 2010 Apr; 2 (2): 95–104. doi:10.1177/1759720X09359104.
23. Martin G, Bogdanowicz P, Domagala F, et al. Rhein inhibits IL-1b – induced activation of MEK/ ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis // Inflammation. 2003 Aug; 27 (4): 233–46.
24. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Стребкова Е.А. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов // Современная ревматология. — 2017. — № 11 (3). — С. 1–8.
25. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCO. Drugs Aging 2016; 33 (2): 75–85. DOI: 10.1007/s40266-016-0347-4.
26. 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 Jul 1; 11: 154–160. doi: 10.1016/j. bbrep. 2017.06.006
27. Honvo G, Reginster J.Y., Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs Aging. 2019;36(Suppl. 1):65-99. DOI: 10.1007/s40266-019-00662-z
28. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Нестеренко В.А., Лиля А.М. Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диацереина при остеоартрите. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 587–593. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200791
29. Алексеева Л.И., Лиля А.М., Шарапова Е.П., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Стребкова Е.А., Мазуров В.И., Зонина Е.В., Оттева Э.Н., Якупова С.П., Виноградова И.Б. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса в комбинации с диацереином у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Терапия. 2022; 2: 6–18. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.6-18>
30. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лиля А.М. и др. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечение остеоартрита): дополненные данные. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 51–57. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.51-57
31. 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
32. 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;11:154-60. DOI:10.1016/j.bbrep.2017.06.006