

Эффективность и безопасность препарата Диацереин (Диацереин-СЗ, Северная звезда) у пациентов с остеоартритом коленного сустава

Сотникова Т.И.^{1,2}, Зорина Н. А.², Ильина Ю.В.^{1,2}, Лощиц Н.В.²

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

² ГКБ им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы

Цель исследования: оценить эффективность, переносимость и безопасность препарата диацереин (Диацереин-СЗ, Северная Звезда) у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов при непрерывном приеме в течение 4 месяцев.

Материалы и методы. В исследование включены 40 больных с достоверным (по критериям Американской ревматологической ассоциации (АРА)) ОА коленных суставов 2–3-й стадии по Kellgren — Lawrence. Средний возраст больных составил $59,32 \pm 12,43$ года. Пациенты получали Диацереин-СЗ первые 4 недели по 50 мг (1 капсула), затем 100 мг/день (2 капсулы). Оценка эффективности лечения проводилась по индексу WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность), вопроснику по здоровью EQ-5D; оценке эффективности терапии пациентом и врачом, динамике показателей ультразвукового исследования (УЗИ) суставов и общей оценке переносимости препарата.

Результаты. Уменьшение интенсивности боли и скованности по WOMAC отмечалось уже к концу первого месяца приема полной дозы препарата и сохранялось весь период наблюдения (исходные данные: $256,8 \pm 74,1$ и $93,1 \pm 41,1$, визит через 4 месяца: $138,1 \pm 77,4^{**}$ и $56,1 \pm 32,6^{*}$ ($p < 0,001$), соответственно). Достоверное улучшение функционального состояния суставов было достигнуто в конце лечебного периода ($745,2 \pm 245,1$ и $550,5 \pm 267,4^{*}$, $p < 0,005$). Уменьшение суммарного индекса WOMAC было зафиксировано, начиная с третьего визита ($1095 \pm 360,3$ и $744,7 \pm 377,4^{*}$, $p < 0,005$).

Оценка общего состояния здоровья и качества жизни по опроснику EQ-5 статистически достоверно улучшалась, начиная с третьего визита. Показатели эффективности терапии, оцениваемые пациентом и врачом, были очень близки по значениям и демонстрировали существенную положительную динамику. Улучшение и значительное улучшение по оценке пациента и врача наступало после месяца приема полной дозы препарата, максимальный эффект мы наблюдали через 3 месяца приема диацереина, количество пациентов с улучшением и значительным улучшением достигало по оценке пациента / врача соответственно 95 % и 92,5 %. Постепенное уменьшение показателей воспалительного процесса по данным УЗИ (толщины синовиальной

* Достоверное улучшение показателя по сравнению с исходными данными.

оболочки и объема синовиальной жидкости) наблюдалось в течение исследования. Согласно шкалы оценки общего состояния здоровья, этот показатель достоверно увеличился к концу исследования с $41,6 \pm 18,9$ до $58,1 \pm 18,1^*$ ($p < 0,002$).

Оценка переносимости лечения, проводимая пациентом и врачом, практически не отличалась: отличную переносимость препарата отметили 32 % больных, хорошую — 42 % и удовлетворительную — 6 %. В исследовании зарегистрировано 2 нежелательных явления (НЯ): диспепсия и послабление стула, которые возникли на фоне приема 100 мг препарата и уменьшились через несколько дней приема, что не потребовало отмены препарата.

Ключевые слова: остеоартрит, диацереин, клиническая эффективность, переносимость, нежелательные явления.

Остеоартрит коленного сустава (КОА) — процесс, проявляющийся нарушением функции и болью, в основе которого лежит макроскопическое и микроскопическое повреждение хряща, нарушение ремоделирования кости и синовиальное воспаление [1]. Факторами, влияющими на развитие КОА, являются ожирение, возраст, наследственность, травматизация коленного сустава [2].

Предполагается, что терапия ОА служит целям уменьшения боли, улучшения качества жизни и редуцирования деструкции хряща, а кроме того, задачей консервативного лечения является снижение необходимости эндопротезирования коленных суставов [3, 4]. Оптимизация ведения таких пациентов с использованием доказанных методов нефармакологических способов влияния на течение ОА и безопасных и эффективных препаратов позволяет добиться этой цели.

Диацереин — препарат с хорошо изученным действием, с подтвержденными во множестве исследований клиническими результатами и удовлетворительным профилем безопасности, является одним из препаратов выбора для достижения терапевтического эффекта [5]. Диацереин — производное антрахинона, с основным метаболитом реином, обладающий как симптом-, так и структурно-модифицирующим действием. Главным механизмом действия диацереина является блокирование интерлейкина 1β (ИЛ- 1β) и нисходящих сигнальных путей, которые, согласно исследованиям на животных моделях, играют ключевую роль в патогенезе ОА [6]. С изменением уровня ИЛ-1 тесно связано снижение уровня металлопротеиназ (ММП) в хряще человека при ОА [6, 7]. ММП приводит к деградации внеклеточного матрикса, изменяя анатомию и физиологическую функцию сустава [8]. Диацереин на премембранном уровне уменьшает количество ИЛ-1-рецепторов на поверхности хондроцитов, приводя к снижению чувствительности клеток к действию цитокина. Он действует и внутриклеточно, блокируя активацию и транслокацию ядерного фактора NF-kB, снижая, таким образом, экспрессию NF-kB-зависимых генов, ответственных

за продукцию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α)), оксида азота и ММП. С другой стороны, реин стимулирует синтез простагландинов, гликозаминогликана и гиалуроновой кислоты [9]. In vivo на моделях ОА у животных диацереин эффективно уменьшал синовиальное воспаление и повреждение хряща [10, 11]. Диацереин обладает уникальными фармакологическими и биологическими свойствами, включая противовоспалительные, антикатаболические и проанаболические свойства в отношении как хрящевой ткани, так и синовиальной оболочки, а также защищая субхондральную кость [12].

В метаанализе 19 опубликованных и неопубликованных исследований, включающих в общей сложности более 2600 пациентов с ОА, продемонстрировано значимое превосходство диацереина по сравнению с плацебо в отношении улучшения симптомов ОА (уменьшение боли и улучшение функции сустава), а также сопоставимую эффективность диацереина и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [13]. Диацереин, в отличие от НПВП, обладал выраженным последствием после окончания курса лечения и не вызывал серьезных побочных эффектов. Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали, что препарат по основным показателям достоверно превосходил плацебо в период активного лечения. Диацереин статистически значимо снижал выраженность основных симптомов ОА и обладал практически одинаковой эффективностью с НПВП. Было установлено, что препарат обладает выраженным последствием и не вызывает серьезных НЯ. Потенциальным преимуществом использования диацереина в лечении ОА является то, что диацереин не вызывает повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистых событий. ОА характеризуется длительной повторяющейся болью и необратимостью и требует длительного противовоспалительного лечения [14]. Диацереин способен, ингибируя ИЛ-1, снижать повреждение структур сустава, тем самым способствуя уменьшению боли [15].

В 2020 г. были представлены результаты клинического исследования III фазы (NCT02688400), в котором авторы изучали сравнительную эффективность и безопасность применения в течение 6 мес. диацереина (50 мг 1 р/сут в течение 1 мес. и 2 р/сут далее (n = 187)) по сравнению с целекоксибом (200 мг 1 р/сут (n = 193)) у пациентов с КОА средней и тяжелой степени, согласно которым диацереин не уступал целекоксибу в уменьшении боли, скованности или функциональных ограничений [16].

Симптом-модифицирующий эффект диацереина был получен в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [17], в котором принимали участие 168 больных с II–III стадией КОА и выраженностью боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) > 40 мм. Больные получали препарат в течение 3 мес., и еще 3 мес. составил период наблюдения. К 2-му месяцу терапии был получен выраженный обезболивающий эффект, сохранявшийся и после окончания терапии. К концу курса лечения у пациентов, принимавших диацереин, отмечалось снижение боли на 21,6 мм, а у получавших плацебо — только на 9,4 мм, а через 6 мес. — на 22,5 и 9,3 мм, соответственно. Среди НЯ чаще встречались диарея, гастралгии, которые в большинстве случаев прекращались по мере продолжения лечения, не имели клинического значения и не требовали отмены препарата. У небольшого числа пациентов было отмечено изменение окраски мочи. Изменений лабораторных показателей, отражающих состояние функции почек и печени, зарегистрировано не было [17].

Кроме симптом- и структурно-модифицирующего действия, в многочисленных международных и отечественных исследованиях были исследованы и другие фармакологические эффекты диацереина [18]. Оказалось, что препарат способен благоприятно влиять на показатели углеводного обмена у пациентов с метаболическими нарушениями, которые часто встречаются в этой когорте больных (метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа) и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Для оценки эффективности лечения возможно применение ультразвукового исследования (УЗИ) суставов. Согласно исследованиям, проведенным Sakellariou G. и соавт. [19], динамика параметров, полученных при УЗИ суставов у пациентов с ОА, позволяла прицельно оценить состояние синовиальной оболочки, объем синовиальной жидкости, признаки воспаления. Для ультразвуковой визуализации синовиита в коленных суставах применяли такие признаки, как увеличение размеров супрапателлярной сумки, утолщение синовиальной оболочки более 2 мм (в норме не визуализируется), наличие жидкости над надмыщелками бедренной кости [20–22].

Пациенты и методы. Исследовались пациенты с установленным диагнозом «остеоартрит коленных суставов с билатеральным или односторонним поражением», обращавшиеся к ортопеду в связи с болями в коленных суставах или поступавшие в стационар для лечения в ГКБ им. С.П. Боткина по поводу каких-либо коморбидных состояний. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Значение
Пол мужчины женщины Всего	11 (27,5 %) 29 (72,5 %) 40
Возраст	59,32 ± 12,43
Сопутствующие заболевания n	
— ИБС	8 (20 %)
— Гипертоническая болезнь	28 (70 %)
— Сахарный диабет II типа	14 (35 %)
— ХОБЛ	3 (7,5 %)
— Узловой зоб	2 (5 %)
— Язвенная болезнь	3 (7,5 %)
— Ожирение	32 (80 %)
НПВП	
— диклофенак	12 (30,3 %)
— эторикоксиб	5 (12,5 %)
— нимесулид	11 (27,5 %)
— ибупрофен	8 (20 %)
Индекс массы тела	33,21 ± 12,23
Рентгенологическая стадия ОА	
II	22 (55 %)
III	18 (45 %)
Толщина гиалинового хряща, по данным УЗИ	1,9 мм ± 0,2

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ОА — остеоартрит; УЗИ — ультразвуковое исследование.

Оценивались стандартные показатели, характеризующие течение ОА: индекс WOMAC (боль, скованность, функциональная недостаточность); выраженность болевого синдрома при ходьбе по ВАШ, оцененная пациентом, состояние здоровья по EQ-5D и оценка пациентом общего состояния здоровья (ОСЗ), суточная потребность в приеме НПВП. Как пациенту, так и врачу предлагалось оценить эффективность лечения как значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта, ухудшение, затрудняюсь ответить.

Всем пациентам проводилось УЗИ коленных суставов, которое осуществлялось на ультрасонографе «Vivid-E90» (Japan), с использованием линейных датчиков с частотой 7,5–10 МГц. Измерялось количество синовиальной жидкости в супрапателлярном заворо-те в мм; оценивалась толщина синовиальной обо-

Таблица 2. Динамика показателей боли при ходьбе и индекса WOMAC и показателей, оцениваемых при ультразвуковом исследовании

Показатели Индекс WOMAC	Исходные данные (визит1)	2 мес визит2	3 мес визит3	4мес визит4	P
Боль	256,8 ± 74,1	157,9 ± 88,7	139,4 ± 82,3*	138,1 ± 77,4*	≤0,001
Скованность)	93,1 ± 41,1	71,1 ± 39,1	58,1 ± 33,1*	56,1 ± 32,6*	≤0,001
ФН	745,2 ± 245,1	590,2 ± 276,1	569,6 ± 278,9	550,5 ± 267,4*	≤0,001
Суммарный	1095 ± 360,3	819,2 ± 403,9	767,1 ± 394,3	744,7 ± 377,4*	≤0,001
Боль при ходьбе (мм)	62,1 ± 9,9	39,6 ± 15,9	35,4 ± 14,2	31,7 ± 14,5*	≤0,05
Толщина синовиальной оболочки (мм)	4,1 ± 1,1	3,8 ± 1,2	3,1 ± 0,9	3,1 ± 1,0	
Увеличение объема синовиальной жидкости в целевом суставе (мл)	6,2 ± 1,7	4,4 ± 1,5	4,1 ± 1,4	3,8 ± 1,4*	≤0,05
Потребность в применении НПВП	90 %	45 %	42,5 %	36 %	
ОСЗ (мм)	41,6 ± 18,9	47,8 ± 17,7	55,2 ± 16,6	58,1 ± 18,1* p = 0,002	≤0,001
EQ-5	0,39 ± 0,19	0,41 ± 0,29	0,50 ± 0,24	0,61 ± 0,19*	≤0,005

ФН — функциональная недостаточность НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ОСЗ — общее состояние здоровья; EQ-5 — вопросник, отражающий общее состояние здоровья и качества жизни; * — достоверное улучшение показателя по сравнению с исходными данными.

лочки при поперечном супрапателлярном сканировании в мм; высота суставного хряща в поперечном сечении по задней поверхности в мм. Оценивалось состояние мягких тканей, структура и целостность мышц бедра, гомогенность хрящевых поверхностей большеберцовой и бедренной костей, наличие и выраженность краевого остеофитоза. Выявление и измерение кист Бейкера проводили как в продольных, так и в поперечных проекциях по задней поверхности коленного сустава. Состояние пациентов оценивалось на исходном визите, через месяц после начала получения полной дозы препарата (100 мг), через 3 месяца и 4 месяца.

На фоне терапии улучшение по мнению пациента / врача наступало уже к первому визиту оценки лечения. Значительное улучшение и улучшение отмече-

но у 90 / 87,5 % обследованных по оценке пациента / врача. Не отметили улучшения после 2 месяцев лечения — 10 / 12,5 %, соответственно. Ухудшения не наблюдалось. Через 4 месяца увеличилось количество пациентов с выраженным улучшением по сравнению с визитом первой оценки (52,5 % против 2,5 %) по версии пациента. Суммарное количество больных со значительным улучшением и улучшением на визите 3 месяца достигло 95 %. Отсутствия эффекта отметили к концу исследования 3 (7,5 %) пациента, по оценке врача этот показатель достигал 5 (12,5 %) пациентов. Ухудшения не отмечено. Оценка эффективности врачом почти совпадала с оценкой пациента. Таким образом, эффективность лечения Диацереином-СЗ была достаточно высокой.

Выраженность боли при ходьбе постепенно уменьшалась в течение всего периода исследования и достоверно снизилась к четвертому месяцу наблюдения с 62,1 ± 9,9 до 31,7 ± 14,5* (p < 0,05). В то время как показатель общего состояния здоровья (ОСЗ) по оценке пациента увеличился с 41,6 ± 18,9 до 58,1 ± 18,1* (p < 0,05).

Показатели индекса WOMAC отражали положительную динамику состояния пациентов. Уменьшение интенсивности боли отмечалось уже к концу первого месяца приема полной дозы препарата и сохранялось весь период наблюдения (исходные данные: 256,8 ± 74,1, визит 4 месяца: 138,1 ± 77,4* и p < 0,001, соответственно). Выраженность скованности в динамике составляла в мм — 93,1 ± 41,1 и 56,1 ± 32,6* p < 0,001. Достоверное улучшение функционального состояния суставов было достигнуто

Таблица 3. Оценка эффективности лечения

Оценка пациента n (%) / Оценка врача n (%)	2 мес Визит 2	3 мес Визит 3	4 мес Визит 4
Значительное улучшение	1 (2,5 %) / 3 (7,5 %)	22 (55 %) / 20 (50 %)	21 (52,5 %) / 19 (47,5 %)
Улучшение	35 (87,5 %) / 32 (80 %)	16 (40 %) / 17 (42,5 %)	16 (40 %) / 16 (40 %)
Без эффекта	4 (10 %) / 5 (12,5 %)	2 (5 %) / 3 (7,5 %)	3 (7,5 %) / 5 (12,5 %)
Ухудшение	0/ 0	0/ 0	0/ 0
Затрудняюсь ответить	0/ 0	0/ 0	0/ 0

в конце лечебного периода ($745,2 \pm 245,1$ и $550,5 \pm 267,4^*$, $p < 0,005$). Уменьшение суммарного индекса WOMAC было зафиксировано начиная с третьего визита ($1095 \pm 360,3$ и $744,7 \pm 377,4^*$ $p < 0,005$).

Вопросник, отражающий общее состояние здоровья и качества жизни (EQ-5D), позволил оценить улучшение состояния пациентов уже на 2 визите, однако достоверная динамика наблюдалась с третьего визита. Согласно данным шкалы оценки общего состояния здоровья, этот показатель достоверно увеличился к концу исследования с $41,6 \pm 18,9$ до $58,1 \pm 18,1^*$ ($p < 0,002$). Потребность в применении НПВП снизилась с 90,0 % до 36,0 % к концу наблюдения.

В течение исследования отмечено постепенное улучшение показателей воспалительного процесса по данным УЗИ (толщины синовиальной оболочки и объема синовиальной жидкости): толщина синовиальной оболочки снизилась с $4,1 \pm 1,1$ мм до $3,1 \pm 1,0$, избыток синовиальной жидкости уменьшился достоверно с $6,2 \pm 1,7$ мм до $3,8 \pm 1,4^*$ ($p \leq 0,05$) после 4 месяцев лечения.

Оценка переносимости лечения, проводимая пациентом и врачом, практически не отличалась: отличную переносимость препарата отметили 32 % больных, хорошую — 42 % и удовлетворительную — 6 %. В исследовании зарегистрированы следующие НЯ: 1 пациент отметил явления диспепсии и 1 — послабление стула, которые возникли на фоне приема 100 мг препарата и уменьшились через несколько дней приема, что не потребовало отмены препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диацереин — препарат, широко применяемый для лечения пациентов с ОА. Результаты нашего исследования согласуются с данными других исследований, где продемонстрированы высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость препарата. Так, в метаанализе Cochrane, проведенном T.S. Fidelix и соавт., опубликованном в 2014 г. и представляющим собой суммарную оценку результатов 10 РКИ ($n = 2210$), в которых изучали лечебное действие и безопасность диацереина, показано, что применение этого препарата сопровождалось статистически более значимым, хотя и относительно небольшим, снижением интенсивности боли — в среднем на 8,65 мм (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,68–15,62 по ВАШ 100 мм). Суммарно применение диацереина обеспечивало снижение боли примерно на 10 % по сравнению с исходным уровнем [23].

Похожие данные получены в метаанализе [24], в котором были изучены 8 исследований с участием 1277 пациентов. Все исследования были рандомизированными контролируемыми испытаниями

КОА. Анализ в подгруппах показал, что по сравнению с группой плацебо лечение диацереином привело к улучшению среднего снижения балла по ВАШ на $-0,44$ % (95 % ДИ от $-0,79$ до $0,09$), а также по шкале WOMAC улучшение на $-0,44$ % (95 % ДИ от $-0,72$ до $-0,12$). Последующий анализ после прекращения приема показал, что лечение диацереином имело значительный остаточный эффект (95 % ДИ от $-0,81$ до $-0,24$). Для статистического анализа были извлечены данные о побочных эффектах лекарственных средств, описанных во включенных статьях. Наблюдался повышенный риск развития диареи при приеме диацереина (отношение рисков (ОР) = 1,95 [1,03–2,47]) и отмены терапии (ОР = 0,93 [0,75–1,15]). В нашем исследовании не было случаев отмены препарата.

При сравнении диацереина с другими симптоматическими медленно действующими препаратами против ОА (SYSADOA), в частности с хондроитинсульфатом (ХС), Лиля А.М. и соавт. [25] наблюдали более быстрый (через 2–4 нед.) клинический эффект в отношении симптомов ОА, что скорее связано с особенностями механизма действия диацереина. На фоне терапии отмечено достоверное снижение показателей боли и улучшение качества жизни больных. Мы также отметили наибольшую динамику индекса WOMAC после месяца приема Диацереина-СЗ в дозе 100 мг. Данное преимущество препарата было продемонстрировано во многих работах, в том числе в двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании, проведенном Pelletier J.-P. и соавт. [26]. Диацереин позволяет минимизировать НЯ у таких пациентов за счет уменьшения дозы, а в дальнейшем и полной отмены НПВП, что подтверждает и наше исследование. Потребность в приеме НПВП снизилась у наших больных с 90 до 36 %. Положительную динамику на фоне приема Диацереина-СЗ подтверждало и УЗИ суставов. Так, было отмечено снижение объема синовиальной жидкости, уменьшение толщины синовиальной оболочки, что не противоречило результатам опубликованных исследований [27].

При приеме диацереина в ряде случаев могут возникать разные неблагоприятные реакции, относительно часто развивается диарея. По данным метаанализов, у 39 % больных при лечении может наблюдаться как минимум один эпизод диареи или жидкого стула по сравнению с 12 % при использовании плацебо [28]. Е.М. Bartels и соавт. [29] показали, что риск развития диареи на фоне терапии диацереином по сравнению с плацебо составляет 3,51 (95 % ДИ 2,55–4,83). Как правило, диарея носит легкий или умеренный характер, развивается в первые 2 недели лечения и в большинстве случаев

самостоятельно проходит при продолжении лечения. По данным масштабного российского исследования по оценке переносимости диацереина в реальной клинической практике РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе), в котором участвовали 3479 больных, основные НЯ были связаны с желудочно-кишечным трактом. Зафиксировано учащение стула: исходно отмечалось $5,91 \pm 1,9$ эпизода дефекации в неделю, через 30 дней приема препарата — $7,3 \pm 2,8$ эпизода в неделю [30]. Результаты нашего наблюдения в рамках исследования продемонстрировали достаточно высокий уровень безопасности при лечении Диацереином-СЗ. Хорошую и отличную переносимость отмечали 74 % пациентов. В Резолюции консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению ОА 2022 года [31] диацереин, наряду с другими симптоматическими средствами длительного действия, занимает место препарата с безусловной эффективностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты изучения эффективности и безопасности препарата Диацереин-СЗ у больных с КОА показали хороший лечебный эффект и удовлетворительную переносимость препарата, что согласуется с данными отечественных и международных исследований.

Литература

- Henrotin Y, Bannuru R, Malaise M, Ea HK, Confavreux C, Bentine J, Urbain-Choffray D, Conrozier T, Brasseur JP, Thomas P, Hick AC, Marinello A, Giordan N and Richette P. Hyaluronan derivative HY-MOVIS (R) increases cartilage volume and type II collagen turnover in osteoarthritic knee: data from MOKHA study. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20: 293
- Wang H and Ma B. Healthcare and scientific treatment of knee osteoarthritis. *J Healthc Eng* 2022; 2022: 5919686
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwok K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM and Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 363–388.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwok K, Lohmander LS and Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, pII: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 137–162.
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, Hochberg MC, Kanis JA, Kvien TK, Martel-Pelletier J, Rizzoli R, Silverman S and Reginster JY. 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: 253–263
- Panova E, Jones G. Benefit-risk assessment of diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Drug Saf.* 2015; 38:245–52.
- Yaron M, Shirazi I, Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999; 7:272–80
- Chow YY, Chin KY. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2020;8293921.
- Almezgagi M., Zhang Y., Hezam K. et al. Diacerein: recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother.* 2020; 131:110594. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.11059432, 33
- Tamura T and Ohmori K. Rhein, an active metabolite of diacerein, suppresses the interleukin-1 alpha-induced proteoglycan degradation in cultured rabbit articular chondrocytes. *Jpn J Pharmacol.* 2001, 85: 101–104
- Bendele AN, Bendele RA, Hulman JF, Swann BP. Beneficial effects of treatment with diacerein in guinea pigs with osteoarthritis. *Rev Prat Ed Fr.* 1996, 46: S35–S39.
- Martel-Pelletier J., Pelletier J. P. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2 (2):95–104. DOI: 10.1177/1759720X09359104
- Rintelen B., Neumann K., Leeb B. F. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med.* 2006;166 (17):1899–1906. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1899]
- Maqbool M, Fekadu G, Jiang X, et al. An up to date on clinical prospects and management of osteoarthritis. *Ann Med Surg (Lond).* 2021; 72:103077.
- Solignac M. Mechanisms of action of diacerein, the first inhibitor of interleukin-1 in osteoarthritis. *Presse Medicale (Paris, France)* 1983)
- Pelletier J. P., Raynaud J. P., Dorais M. et al. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59 (12):3858–3868. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa072
- Pavelka K, Trc T, Karpas K et al. The efficacy and safety of Diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre study. Poster presented at: The Annual European Congress of Rheumatology, EULAR; June 8–11, 2005. Vienna, Austria
- Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Кашеварова Н. Г. и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56 (2):157–163. [Alekseeva L. I., Taskina E. A., Kashevarova N. G. et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56 (2):157–163 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1995–4484-2018-157-163.].
- Sakellariou G., Conaghan P., Zhang W. et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76 (9): 1484–94.
- Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med.* 2013 Jun;34 (3):238–253. DOI: 10.1055/s-0033–1335375.
- Rudikoff J. C., Lynch J. J., Phillips E., Clapp P. R. Ultrasound diagnosis of Baker cyst. *JAMA.* 1976; 235 (10):1054–1055
- Хитров Н. А. Ультразвуковое исследование суставов. Современная ревматология. 2008;2 (4):42–45. [Khitrov N. A. Ultrasound examination of joints. *Modern rheumatology.* 2008;2 (4):42–45 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1996-7012-2008-506)
- Fideli TS, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 10;2: CD005117. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005117.pub3>
- Li G, Zhang Z, Ye Y, Li H, Luo H, Tang K, Lai Y. Efficacy, residual effectiveness and safety of diacerein in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Medicine* 2022;101:46 (e31700).
- Лила АМ, Мартынова ЛВ, Лила ВА. Диацереин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования. *Русский медицинский журнал.* 2016; (2):70–7. [Lila AM, Martynova LV, Lila VA. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the knee: results of a comparative study. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2016; (2):70–7. (In Russ.)]
- Pelletier J-P, Raynaud J-P, Dorais M., Bessette L., Dokoupilova E., Morin F., Pavelka K., Paielement P., Pelletier J. M. for the DISSCO Trial Investigator Group An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology* 2020; 59:3858–3868 doi:10.1093/rheumatology/keaa072 Advance Access publication 10 June 2020.
- Wang Q., Guo L. H., Li X. L. et al. Differentiating the acute phase of gout from the intercritical phase with ultrasound and quantitative shear wave elastography. *European radiology. Eur Radiol.* 2018;28 (12):5316–5327. DOI: 10.1007/s00330–018–5529–5.
- Li G, Zhang Z, Ye Y, Li H, Luo H, Tang K, Lai Y. Efficacy, residual effectiveness and safety of diacerein in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Medicine* 2022; 101:46 (e31700)
- Bartels EM, Bliddal H, Schondorff PK, et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Mar;18 (3):289–96. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.006. Epub 2009 Oct 14
- 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):169–74.
- Лила А. М., Мазуров В. И., Мартынов А. И. и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. *Современная ревматология.* 2022;16 (6):106–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-106-116