

Л.И. АЛЕКСЕЕВА¹, д.м.н., профессор, Е.А. ТАСКИНА¹, к.м.н., Н.Г. КАШЕВАРОВА¹, к.м.н., Е.П. ШАРАПОВА¹, к.м.н., С.Г. АНИКИН¹, к.м.н., Е.А. СТРЕБКОВА¹, к.м.н., Т.А. КОРОТКОВА¹, к.м.н., Т.А. РАСКИНА², д.м.н., профессор, Е.В. ЗОНОВА³, д.м.н., профессор, Э.Н. ОТЕВА⁴, д.м.н., профессор, А.Г. ДИЛБАРЯН¹

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

² Кемеровский государственный медицинский университет

³ Новосибирский государственный медицинский университет

⁴ Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Цель/введение. Оценка эффективности и безопасности терапии диацереином у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов и метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы. В исследование было включено 55 амбулаторных больных (50 женщин и 5 мужчин) из 4 субъектов РФ с МС и ОА коленных суставов 2–3 ст. по Келлгрену – Лоуренсу, с интенсивностью болевого синдрома > 40 мм по ВАШ. Средний возраст пациентов составил $59,7 \pm 7,3$ года, средний ИМТ – $33 \pm 5,49$ кг/м², продолжительность болезни – 8 (5–10) лет. Длительность исследования – 9 месяцев (6 месяцев терапии: первый месяц 1 капсула (50 мг) в день, последующие 5 месяцев 2 капсулы (100 мг) в сутки – и 3 месяца наблюдения). Оценка эффективности и безопасности лечения проводилась по общепринятым критериям. Всем больным в начале и в конце терапии определялись биохимические показатели.

Результаты. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое снижение боли при ходьбе по ВАШ уже через 1 месяц от начала лечения, дальнейшее достоверное улучшение наблюдалось на протяжении всей 6-месячной терапии. При отмене препарата (период наблюдения составил 3 месяца) болевой синдром не нарастал. Идентичная закономерность выявлялась и при оценке индекса WOMAC. Статистически значимое улучшение качества жизни по EQ-5D тоже отмечено на протяжении всего периода наблюдения. К концу терапии 92,5% больных были ответчиками по критерию OMERACT-OARSI и полностью отказались от приема НПВП 64,2% пациентов. На фоне проведенной терапии отмечено достоверное снижение ИМТ, уровней ЛПНП, ТГ, глюкозы, мочевой кислоты.

Заключение. Полученные данные позволяют рекомендовать диацереин в качестве базисной терапии ОА у больных с МС. На фоне терапии у пациентов статистически значимо снижается боль, скованность, потребность в НПВП, улучшается качество жизни и функция суставов. Кроме того, достоверно уменьшается масса тела, улучшаются показатели липидограммы, углеводного и белкового обменов.

Ключевые слова: остеоартрит, метаболический синдром, диацереин.

L.I. ALEXEEVA¹, MD, Prof, E.A. TASKINA¹, PhD in medicine, N.G. KASHEVAROVA¹, PhD in medicine, E.P. SHARAPOVA¹, PhD in medicine, S.G. ANIKIN¹, PhD in medicine, E.A. STREBKOVA¹, PhD in medicine, T.A. KOROTKOVA¹, PhD in medicine, T.A. RASKINA², MD, Prof, E.V. ZONOVA³, MD, Prof, E.N. OTEVA⁴, MD, Prof, A.G. DILBARYAN¹

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

² Kemerovo State Medical University

³ Novosibirsk State Medical University

⁴ Khabarovsk Institute of Advanced Training of Health Professionals

NEW OPPORTUNITIES THERAPY IN PATIENTS WITH KNEE JOINT OSTEOARTHRITIS AND METABOLIC SYNDROME

Objective/introduction. Evaluation of efficacy and safety of diacerein therapy in patients with knee joint osteoarthritis (OA) and metabolic syndrome (MS).

Materials and methods. 55 outpatients (50 women and 5 men) with MS and stage 2-3 OA of knee joint according to Kellgren-Lawrence, with intensity of pain syndrome > 40 mm according to visual analogue scale (VAS) from 4 Russian Federation subjects were enrolled in the study. Average age of patients was 59.7 ± 7.3 years, mean BMI is 33 ± 5.49 kg/m², the duration of the disease is 8 (5-10 years). Duration of the study was 9 months (6 months of therapy: 1 capsule (50 mg) per day for the first month, 2 capsules (100 mg) per day for the next 5 months, and follow-up for 3 months). Evaluation of the efficacy and safety of the treatment was conducted according to generally accepted criteria. All patients were underwent biochemical tests at the beginning and at the end of therapy.

Results. The study resulted in a statistically significant reduction in pain when walking according to VAS as early as in 1 month from the beginning of treatment; the further significant improvement was observed during the entire 6-month therapy. Withdrawal of therapy (the observation period was 3 months) didn't increase the pain syndrome. Evaluation according to WOMAC index also revealed identical regularity. A statistically significant improvement in the quality of life according to EQ-5D was also identified during the whole period of observation. By the end of the therapy, 92.5% of the patients were OMERACT - OARSI - responders and 64.2% of patients had completely withdrawn from NSAID. Against the background of the therapy, there was a significant decrease in BMI, LDL, TG, glucose, uric acid levels.

Conclusion: The data obtained make it possible to recommend diacerein as a basic therapy for OA in patients with MS. On the background of therapy, the patients showed statistically significantly reduction in pain, stiffness, the need for NSAIDs, improved the quality of life and the function of the joints. In addition, the body weight decreases reliably, the lipidogram, carbohydrate and protein metabolism parameters also improved.

Keywords: osteoarthritis, metabolic syndrome, diacerein.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение представляет собой глобальную медицинскую проблему, имеющую характер пандемии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1980 по 2014 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире возросло более чем вдвое и составило около 13% взрослого населения (11% мужчин и 15% женщин), а 39% имели избыточный вес (38% мужчин и 40% женщин). В РФ, согласно последним опубликованным сведениям, у 51,7% женщин и у 46,5% мужчин выявлялась избыточная масса тела или ожирение.

Данная патология представляет серьезную угрозу для здоровья населения, поскольку сопряжена с развитием целого ряда тяжелых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), атеросклероз, сахарный диабет (СД) 2 типа, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), ОА и др. [1]. Ожирение является одним из наиболее значимых факторов не только риска развития [2, 3], но и прогрессирования ОА [4]. В последнее время накапливается информация о том, что наличие у больного метаболического синдрома (МС), центральное место которого занимает абдоминальное ожирение, способствует увеличению риска развития ОА. Так, в недавно опубликованном метаанализе показано, что у пациентов с МС риск развития ОА более чем в 2 раза выше (ОШ = 2,24, 95% ДИ 1,38–3,64) по сравнению с лицами без МС [5].

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушение углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию.

Современная концепция МС сложилась не сразу. Много работ было посвящено изучению различных аспектов этой проблемы. Полагают, что первое описание этого состояния было дано голландским врачом Николасом Тульпом в XVII в., который назвал его «синдромом гипертриглицеридемии». В следующем веке Джованни Батиста Морганьи обратил внимание на частое сочетание центрального ожирения, ГБ, гиперурикемии, атеросклероза и ночного апноэ [6]. В 1920-х гг. к данной патологии добавили нарушение метаболизма глюкозы. Сочетание этих патологий отмечал и Е.М. Тареев [7], так описывая больного с гипертензией: он называл его «ожиревшим гиперстеником» с нарушенным белковым обменом и «засоренной» холестерином кровью.

Впервые термин МС был предложен восточно-германскими учеными М. Hanefeld и W. Leonhardt в 1973 г. [8]. Авторы понимали под этим комбинацию центрального ожирения, гипер- и дислипотеинемии, СД2, ГБ и подагры со связанными с этими патологиями частыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, жировой болезни печени и ЖКБ. К концу XX в. была предложена теория, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия занимают центральное место в патогенезе МС. В последнее время делаются попытки включить в МС другие заболевания и состояния, такие как синдром поликистозных яичников, гестационный СД, болезнь Альцгеймера, некоторые виды

рака, неалкогольную жировую болезнь печени, поскольку гепатоз встречается у большинства больных с МС, а стеатогепатит – почти у половины.

Следует отметить, что до сих пор не существует единого подхода к верификации МС. Более 10 организаций предлагают различные критерии диагностики МС: ВОЗ; Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК); Американская ассоциация клинических эндокринологов; Международный институт МС; Международное общество атеросклероза; Национальный институт сердца, легких и крови; Европейская группа по изучению инсулинорезистентности; Национальная программа коррекции гиперхолестеринемии у взрослых; Международная федерация диабета; согласованное определение Международной диабетической федерации; Международная ассоциация по изучению ожирения, хотя разные подходы к диагностике данного состояния, по сути, в основном дополняют друг друга, и фактически речь идет о различных вариантах сочетания ожирения, повышенных уровней АД, ЛПНП, ТГ, снижения концентрации ЛПВП и нарушений углеводного обмена.

В РФ чаще всего используются критерии ВНОК по диагностике и лечению МС, где наличие у пациента абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) и двух из следующих пяти критериев: 1 – артериальная гипертензия (АД \geq 140/90 мм рт. ст.); 2 – повышение уровня триглицеридов (ТГ) (\geq 1,7 ммоль/л); 3 – снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($<$ 1,0 ммоль/л у мужчин; $<$ 1,2 ммоль/л у женщин); 4 – повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($>$ 3,0 ммоль/л); 5 – гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак 6,1 ммоль/л и более) или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8 и более, но \geq 11,1 ммоль/л) – является основанием для верификации МС [9].

Количество больных, страдающих как МС, так и ОА, растет во всем мире. Недавние эпидемиологические исследования показали, что распространенность МС в популяции старше 18 лет составляет от 10 до 30% случаев. Расхождение данных по частоте МС отчасти объясняется различной методологией исследований, количеством больных, включенных в исследование, этнической принадлежностью пациентов, а также зависит от используемых критериев диагностики данного синдрома. В России его распространенность варьирует от 20 до 35%. МС чаще встречается у женщин, и с возрастом число больных увеличивается. Кроме того, было установлено, что у больных ОА частота МС тоже возрастает [10]. В крупном американском исследовании было показано, что у пациентов с ОА МС выявляется в 59% случаев, а в популяции людей, не страдающих ОА, только в 23% [11].

МС увеличивает не только риск развития ОА, но и играет значительную роль в его прогрессии [12, 13]. Последние данные свидетельствуют о том, что возникновение и прогрессирование ОА зависит и от количества компонентов МС у больного. Так, японские исследователи [14] в своей трехлетней работе при участии 1690 пациен-

тов изучали взаимосвязь между развитием/прогрессированием ОА коленного сустава и составляющими МС. Логистический регрессионный анализ показал, что при наличии двух компонентов шанс развития ОА коленных суставов увеличивается в 2,8 раза (95% ДИ 1,05–7,54, $p = 0,039$), а при присутствии трех и более компонентов – в 9,8 (95% ДИ 3,6–27,1, $p < 0,001$). Идентичная закономерность была выявлена при оценке прогрессирования заболевания (соответственно, два компонента – ОШ = 2,3, 95% ДИ 1,49–3,54, $p < 0,001$; три и более – ОШ = 2,8, 95% ДИ 1,68–4,68, $p < 0,001$). Авторы отметили [15], что количество компонентов МС обратно пропорционально связано с шириной суставной щели, особенно в медиальном отделе коленного сустава ($\beta = -0,148$, $R(2) = 0,21$, $p < 0,001$) и прямо пропорционально – с остеопитами ($\beta = 0,12$, $R(2) = 0,11$, $p < 0,001$). В некоторых работах [16] продемонстрировано, что при увеличении числа факторов МС у больных ОА усиливается выраженность болевого синдрома в коленных суставах почти в 4 раза (ОШ = 3,7, 95% ДИ 1,5–5,9, $p = 0,001$), и эти данные не зависели от возраста и ИМТ пациентов. Результаты многофакторного анализа подтвердили прямо пропорциональную взаимосвязь боли с гипергликемией ($p = 0,009$) и ТГ ($p = 0,04$), а индекса Лекена – с окружностью талии ($p = 0,04$), ТГ ($p = 0,05$) и систолическим АД ($p = 0,01$).

Все компоненты МС: инсулинорезистентность, гипергликемия, ГБ, избыточная масса тела, дислипидемия и пр. – как по отдельности, так и совместно могут участвовать в патофизиологии ОА [17]. Данные состояния способствуют синтезу различных медиаторов воспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и др.), а также увеличивают окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, что в конечном итоге приводит к воспалению и апоптозу хондроцитов [18]. В связи с этим выделяется определенный фенотип ОА – метаболический [19].

Расширение и углубление знаний о механизмах развития этого фенотипа ОА может способствовать развитию персонализированной терапии. Своевременная диагностика и коррекция отдельных компонентов МС, несомненно, будет влиять на течение ОА, поэтому лечебные интервенции, помимо фармакотерапии, должны включать в себя мероприятия, направленные на снижение массы тела, достижение целевых уровней АД, липидного и углеводного обменов и пр.

Назначение лекарственных средств при сочетании ОА с МС часто вызывает определенные трудности: например, большинству больных не рекомендованы внутрисуставные введения гормонов из-за гипергликемии или назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при некомпенсированной ГБ или стеатогепатите и т. д., поэтому начинать лечение больных с метаболическим ОА следует с симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA).

При сочетании ОА с МС перспективным лекарственным средством этой группы считается диацереин. Один из механизмов действия данного препарата заключается в ингибировании выработки ИЛ-1 и связанных с ним сигнальных путей (в первую очередь киназ – MAPK/ERK)

за счет значительного снижения как продукции ICE (ИЛ-1 β -превращающий фермент, каспаза-1 – ответственна за превращение предшественника ИЛ-1 β в нативную форму), так и числа рецепторов к ИЛ-1 на поверхности хондроцитов и синовиоцитов [20]. В результате этого уменьшается выработка не только ИЛ-1, но и многих других провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и пр.), оксида азота, металлопротеиназ и т. д., что благотворно влияет как на течение ОА, так и на симптомы МС. Сейчас появляются работы, в которых исследователи показывают, что диацереин снижает экспрессию факторов роста тромбоцитов (Platelet-derived growth factor/PDGF), эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor/VEGF) и фибробластов (FGF-2) [21], а также участвует в регуляции/ингибировании многих сигнальных путей [22]: PI3K-AKT, Wnt, AMPK, FOXO, p53 и пр.

В нашем исследовании по оценке эффективности и безопасности терапии препаратом диацереин у 80 пациентов с ОА коленных суставов [23] мы отметили, что на фоне терапии не только статистически значимо уменьшаются боль, скованность, потребность в НПВП, улучшаются качество жизни и функция суставов, но и снижается ИМТ. Кроме того, у 20 больных с МС в начале и в конце терапии анализ некоторых биохимических показателей липидного, углеводного и белкового обменов показал положительную динамику.

Учитывая механизмы действия препарата, результаты нашего исследования и данные литературы, мы изучили влияние диацереина на некоторые компоненты МС у больных с ОА в многоцентровом открытом проспективном исследовании (в рамках многоцентровой программы «Остеоартрит: оценка прогрессирования в реальной клинической практике»).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 55 амбулаторных больных (50 женщин и 5 мужчин) из 4 субъектов РФ (Москва – 30 больных, Новосибирск – 5, Кемерово – 10, Хабаровск – 10) с ОА коленных суставов и МС. Средний возраст пациентов составил $59,7 \pm 7,3$ года (от 45 до 74), средний ИМТ – $33 \pm 5,49$ кг/м², продолжительность болезни – 8 (5–10) лет (от 1 года до 30 лет).

Критерии включения в исследование были следующие: мужчины и женщины с МС в возрасте 40–75 лет с первичным тибеофemorальным ОА коленных суставов согласно критериям АКР (1986), боль при ходьбе – не менее 40 мм по ВАШ, II или III рентгенологические стадии по Келлгрону – Лоуренсу, потребность в приеме НПВП в стабильной дозе длительностью не менее 30 дней за предшествующие 3 месяца, подписанное информированное согласие. Метаболический синдром определялся согласно рекомендациям экспертов ВНОК [9].

Критерии исключения включали: болевой синдром в коленном суставе менее 40 мм по ВАШ; рентгенологическое поражение коленного сустава I или IV стадии по Келлгрону – Лоуренсу; вторичный ОА коленного сустава; хондрокальциноз; остеонекроз головки бедренной кости

и/или мыщелков бедренной/большеберцовой кости; оперативное вмешательство на анализируемом суставе; язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 6 месяцев, а также другие тяжелые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на результаты исследования или безопасность больного; беременность и период лактации; прием препаратов, обладающих симптоматическими и структурно-модифицирующими свойствами за последние 3 месяца; внутрисуставные инъекции (глюкокортикоиды, препараты гиалуроновой кислоты, PRP-терапия и пр.) за последние 3 месяца до начала исследования; наличие иных ревматических заболеваний (в т. ч. РА, СКВ и т. д.); одновременное участие в клиническом испытании других лекарственных средств; отсутствие письменного согласия. Разрешалось использование НПВП, которые пациенты принимали на момент включения в исследование. Не допускалось проведения внутрисуставных инъекций, включая глюкокортикоиды и препараты гиалуроновой кислоты, а также физиотерапевтических процедур.

Длительность исследования составила 9 месяцев (6 месяцев терапии и 3 месяца наблюдения – для оценки последствия препарата). Диацереин (Диафлекс) назначался по стандартной схеме: в течение первого месяца 1 капсула (50 мг) в день, последующие 5 месяцев 2 капсулы (100 мг) в сутки во время приема пищи. План исследования включал 6 визитов: В0 – визит скрининга и В1 – начало терапии (могли совпадать по дате), В2 – через месяц от начала терапии, В3 – через 3 месяца от начала терапии, В4 – через 6 месяцев от начала терапии, В5 – через 9 месяцев от начала терапии (3 месяца после окончания терапии).

Эффективность терапии оценивалась по динамике интенсивности боли в коленном суставе при ходьбе по ВАШ, времени наступления эффекта, динамике показателей индекса WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность), состоянию здоровья по EQ-5D, потребности в приеме НПВП, оценке эффективности лечения врачом и пациентом («значительное улучшение», «улучшение», «отсутствие эффекта» и «ухудшение»), ответу на терапию по критериям OMERACT-OARSI. Кроме того, всем больным в начале и в конце терапии проводилось клиническое обследование, и определялись следующие лабораторные показатели: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза, глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин (HbA1c), холестерин, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, креатинин, мочевая кислота, а также фибриноген, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и с-реактивный белок (СРБ). Дополнительно десяти пациентам из Москвы проводилось исследование гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон – ТТГ, а также Т3, Т4). Для оценки безопасности учитывались частота возникновения и тип неблагоприятных реакций (НР), а также клинически значимые отклонения по лабораторным параметрам.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием общепринятых статистических методик. Статистический анализ проводился в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat – ИТТ-популя-

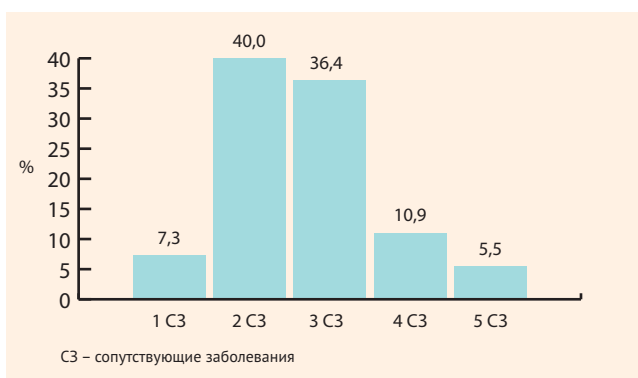
ция), и в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol – РР-популяция). В ИТТ-популяцию вошло 55 пациентов, в РР – 52. Выбыло три пациента: двое из-за учащения частоты стула и один в результате низкой эффективности терапии. Результаты для ИТТ- и РР-популяций практически не различались, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа ИТТ-популяции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди включенных в исследование больных преобладали женщины (90,9%), преимущественно с ожирением (у 20 – ожирение 1 степени, у 11 – ожирение 2 степени и у 6 – ожирение 3 степени, и только у 18 пациентов выявлялась избыточная масса тела). У 48 больных (87,3%) определялась II стадия ОА коленных суставов по Келлгрэну – Лоуренсу, у 7 (12,7%) – III стадия.

У всех пациентов ОА, кроме МС, были зарегистрированы еще от 1 до 5 сопутствующих заболеваний (рис. 1). Наиболее часто встречались: ГБ (85,5%), СД 2 типа (16,4%), заболевания желудочно-кишечного тракта (14,5%), ИБС (10,9%), остеопороз (10,9%), заболевания щитовидной железы (3,6%).

Рисунок 1. Число сопутствующих заболеваний (n = 55)



Все больные до включения в исследование принимали НПВП, в основном мелоксикам (38,2%) и нимесулид (27,3%). Длительность приема варьировала от 1 до 3 месяцев.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных на фоне приема диацереина наблюдалось статистически значимое уменьшение болевого синдрома в коленных суставах при ходьбе уже через месяц от момента начала терапии (В2). Дальнейшее достоверное снижение боли наблюдалось на каждом визите на протяжении всей 6-месячной терапии. Так, боль в суставах при ходьбе по ВАШ в начале терапии составила 56 (50–65) мм, через месяц – 50 (41–60) мм, через 3 месяца – 40 (31–50) мм, в конце терапии (6 месяцев) – 40 (21–50) мм. При отмене препарата (период наблюдения составил 3 месяца) болевой синдром не нарастал (40 (30–45) мм), что свидетельствует о хорошем последствии препарата (рис. 2).

Рисунок 2. Динамика интенсивности боли в суставах на фоне лечения (по ВАШ)

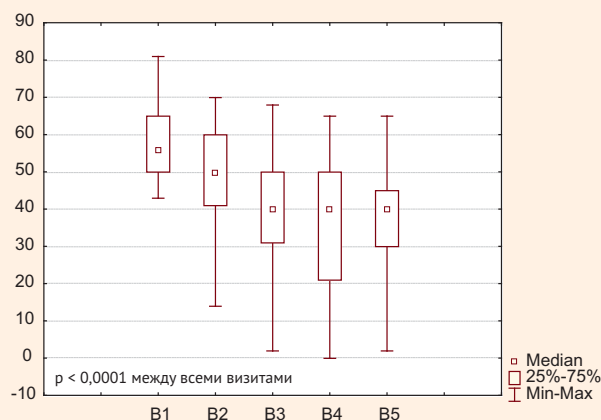
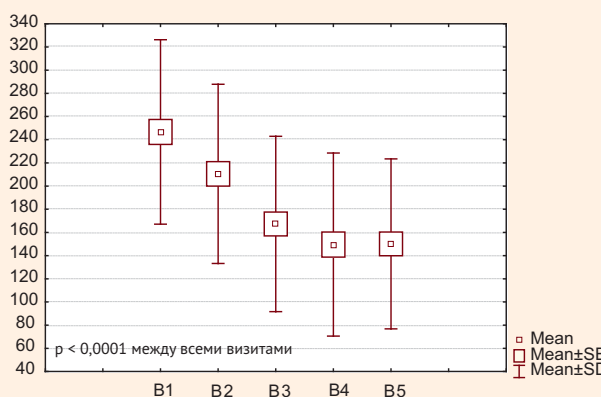


Рисунок 3. Динамика боли по WOMAC (мм)



При анализе боли, скованности, функциональной недостаточности (ФН) по WOMAC и суммарного индекса WOMAC была выявлена идентичная закономерность. Достоверное снижение показателей было отмечено также на 2 визите (через 1 месяц). Последующее практически линейное снижение всех составляющих WOMAC, в т. ч. и суммарного, наблюдалось весь период лечения, что демонстрирует хороший симптоматический эффект диациреина. Так, боль по WOMAC в начале терапии составила (B1) $245 \pm 79,8$ мм, на B2 – $210 \pm 77,3$ мм, B3 – $166,8 \pm 75,6$, в конце лечения (B4) – 149 ± 79 мм; скованность – $99,4 \pm 39,8$ и $84,2 \pm 35,5$ и $71,4 \pm 36,3$ и $64,2 \pm 33,4$ мм; ФН – $819,1 \pm 306,8$ и $695 \pm 272,9$ и $559,6 \pm 272,9$ и $513,8 \pm 291,2$ мм; суммарный индекс WOMAC – $1170 \pm 420,2$ и $990,1 \pm 374,8$ и $801,1 \pm 378,3$ и $726,7 \pm 392,9$ мм соответственно, $p < 0,0001$. При отмене диациреина на 3 месяца (B5) отмечалась стабилизация показателей, что еще раз подтверждает хороший эффект последствие препарата (боль – $149,6 \pm 73,3$ мм, скованность – $63,4 \pm 35,7$ мм, ФН – $529,2 \pm 290,6$ мм и суммарный WOMAC – $742,1 \pm 387,7$ мм) (рис. 3–6).

Улучшение качества жизни по EQ-5D (статистически значимое) тоже отмечено на протяжении всего периода

наблюдения: B1 – $0,52 (0,52-0,59)$, B2 – $0,52 (0,52-0,62)$, B3 – $0,59 (0,52-0,66)$, B4 – $0,59 (0,52-0,69)$, B5 – $0,62 (0,52-0,71)$ (рис. 7).

Оценка общего состояния здоровья (по ВАШ) проводилась в начале и в конце терапии. Полученные резуль-

Рисунок 4. Динамика скованности по WOMAC (мм)

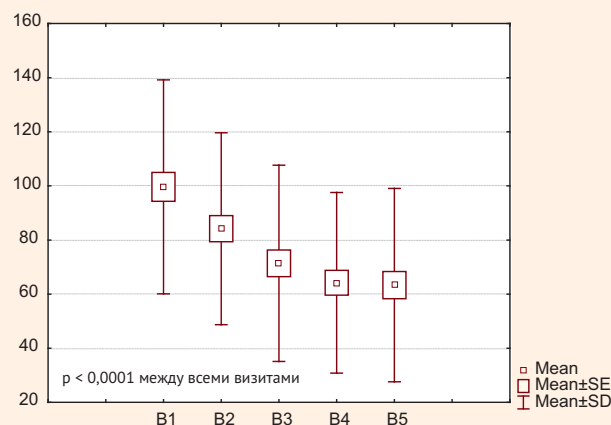


Рисунок 5. Динамика функциональной недостаточности по WOMAC (мм)

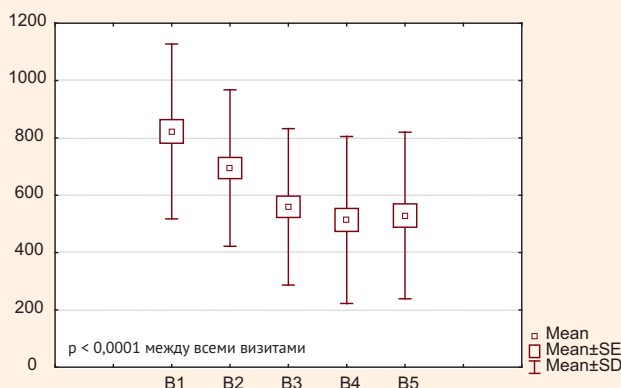


Рисунок 6. Динамика суммарного индекса WOMAC (мм)

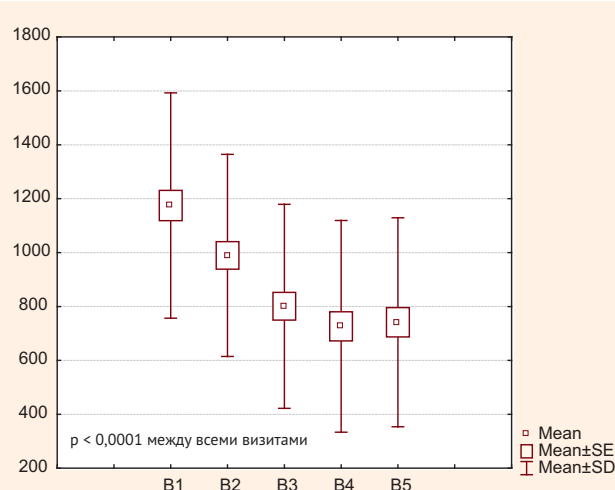
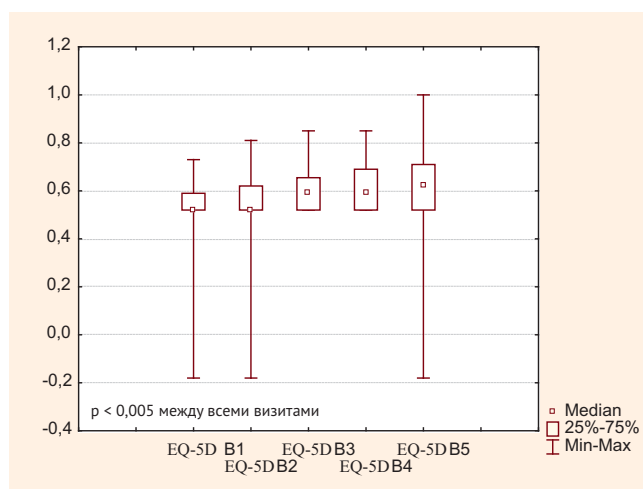
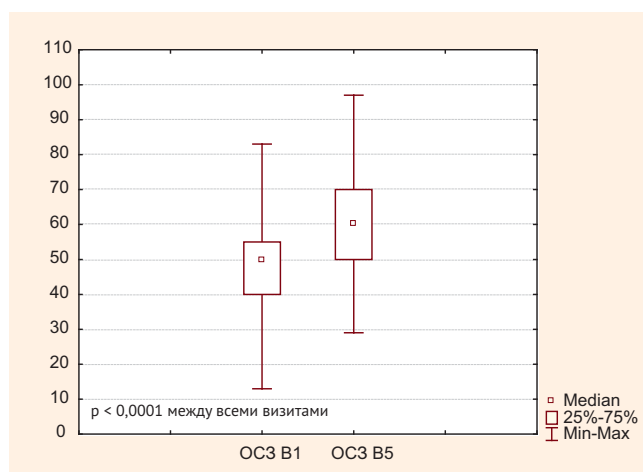
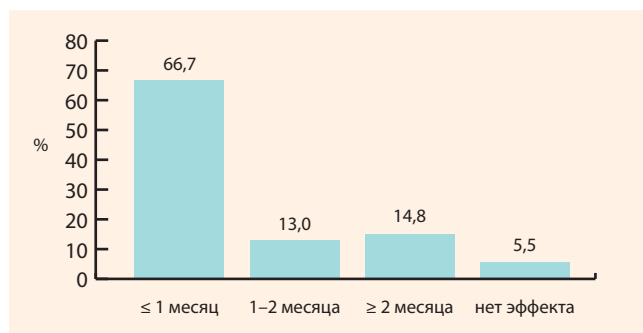


Рисунок 7. Динамика качества жизни по EQ-5D**Рисунок 8. Оценка состояния здоровья по ВАШ**

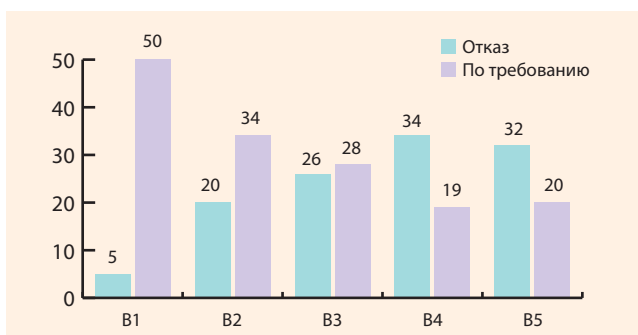
таты демонстрируют статистически значимое улучшение состояния пациентов за период наблюдения: в начале исследования – 50 (40–55) мм, в конце – 60 (50–70) мм ($p < 0,0001$) (рис. 8).

Время наступления эффекта было отмечено у 54 больных. Так, самый быстрый эффект от лечения зафиксирован через 7 дней от начала терапии, а самый макси-

Рисунок 9. Время наступления эффекта

мальный период составил 4 месяца. Улучшение клинической картины в течение 1 месяца терапии наблюдалось у большинства больных – 36 (66,7%), 2 месяцев – у 7 (13%), более 2 месяцев – у 8 (14,8%), и у 3 (5,5%) пациентов наблюдалось отсутствие эффекта от проводимой терапии (рис. 9).

На фоне применения диацереина у больных снизилась общая потребность в НПВП. Если в начале терапии почти все пациенты (90,9%) принимали НПВП постоянно или по потребности, то к 6 месяцу терапии 34 (64%) больных смогли полностью отказаться от приема данных препаратов и только 19 (36%) продолжили. Через 3 месяца после отмены терапии количество пациентов, нуждающихся в НПВП, практически не изменилось (38,5%), что еще раз подтверждает хороший эффект последствия препарата (рис. 10).

Рисунок 10. Потребность в НПВП

С представленными данными согласовывалась и общая оценка эффективности лечения, проводимого пациентом и врачом (рис. 11). Так, «значительное улучшение» и «улучшение» через 1 месяц терапии констатировали 36 (65,4%) больных, через 3 месяца – 43 (79,6%), к завершению терапии – 49 (92,5%), а к концу периода наблюдения – 47 (90,4%) пациентов, что также подтверждает эффект действия. Отсутствие эффекта и ухудшение отмечено в единичных случаях.

На фоне приема препарата отмечался выраженный клинический эффект. Анализ по критерию OMERACT-OARSI продемонстрировал высокий процент ответа на терапию диацереином: 92,5% (49 из 53) больных в конце

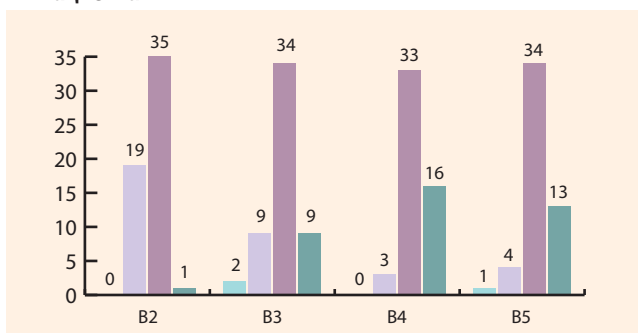
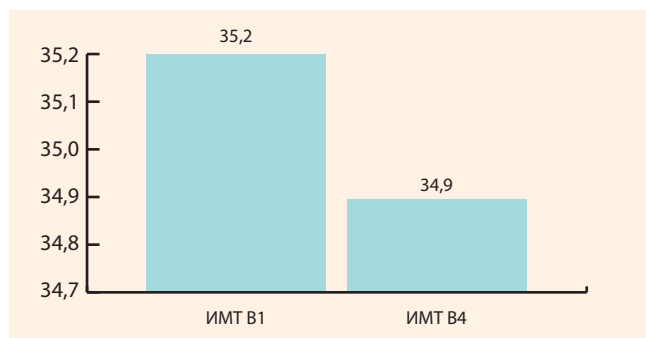
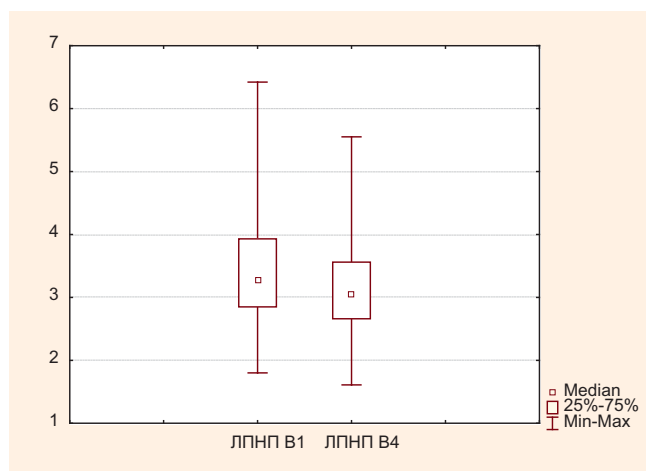
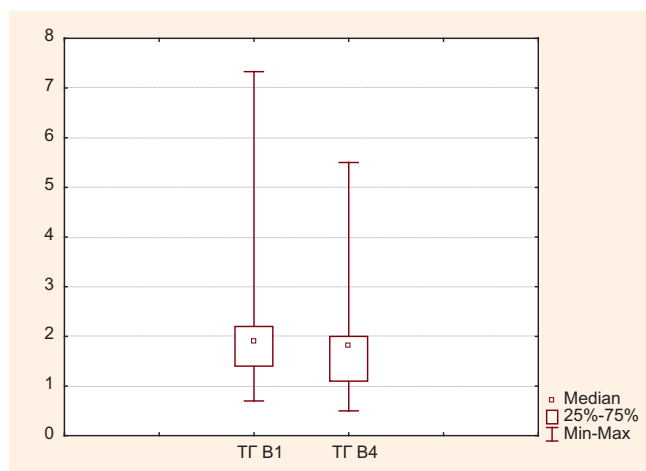
Рисунок 11. Эффективность лечения по мнению врача и пациента

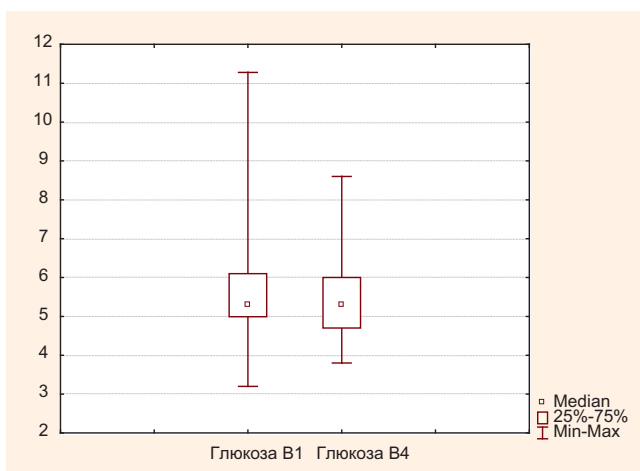
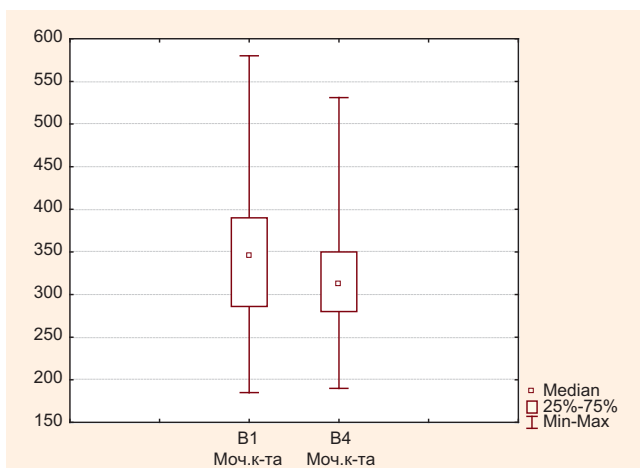
Рисунок 12. Динамика ИМТ**Рисунок 13. Динамика ЛПНП****Рисунок 14. Динамика ТГ**

терапии и 92,2% (47 из 51) пациентов – через 3 месяца после окончания терапии.

Особым интересом исследования явилась оценка влияния препарата на антропометрические и лабораторные показатели. Хотелось бы отметить, что на фоне терапии ни у одного пациента клинически значимо не повысился ни один из анализируемых биохимических параметров, что также подчеркивает безопасность терапии диацереином.

В результате проведенной шестимесячной медикаментозной терапии у больных МС и ОА коленных суставов достигнуто значимое снижение массы тела ($35,2 \pm 5,3$ и $34,9 \pm 5,2$ кг/м², $p = 0,005$) (рис. 12). Кроме того, достоверно уменьшились такие показатели липидного обмена, как ЛПНП (3,3 (3,0–3,9) и 3,04 (2,6–3,4) ммоль/л, $p < 0,001$) и ТГ (1,9 (1,3–2,2) и 1,8 (1,1–2,0) ммоль/л, $p < 0,01$) (рис. 13, 14). Также обращает на себя внимание статистически значимое снижение уровня глюкозы (5,3 (5,0–6,1) и 5,3 (4,7–6,0) ммоль/л, $p < 0,04$) и мочевой кислоты (346 (286–390) и 312 (280–350) мкмоль/л, $p = 0,02$) по сравнению с исходными значениями, что может свидетельствовать о благоприятном влиянии препарата на углеводный и белковый обмена (рис. 15, 16).

Важным результатом исследования явилась положительная динамика лечения на показатели печеночных ферментов (АСТ, $n = 52$) и гормонов щитовидной железы ($n = 10$). Так, уровень ТТГ исходно был 2,7 (2,4–3,04), в конце терапии составил 1,9 (1,5–2,6) мМЕ/мл ($p = 0,02$); АСТ, соответственно, 28 (19–32,5) и 23,9 (20–30) Ед/л ($p = 0,049$). При анализе АЛТ отмечалась тенденция к сниже-

Рисунок 15. Динамика глюкозы**Рисунок 16. Динамика мочевой кислоты**

нию (26 (20,7–35) и 23,9 (18–33) Ед/л, $p < 0,07$ соответственно).

Переносимость терапии в целом была хорошая. НР выявлены у 3 больных (5,5%) и были связаны с учащением актов дефекации, которые являлись причиной прерывания терапии и отклонений от протокола у двух пациентов. У одной пациентки НР не явилась причиной прерывания лечения и вся симптоматика (учащение стула до 4–5 раз в сутки через 3–5 дней от начала терапии) купировалась самостоятельно в течение двух недель. Кроме того, 1 пациентка (1,8%) выбыла из исследования в связи с низкой эффективностью терапии.

Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать диацереин в качестве базисной терапии ОА у больных с МС. На фоне терапии у пациентов статистически значимо снижается боль, скованность, потребность в НПВП, улучшается качество жизни и функция суставов. Кроме того, достоверно уменьшается масса тела, улучшаются показатели липидограммы, углеводного и белкового обменов. Также препарат обладает хорошим профилем безопасности, быстрым развитием симптоматического эффекта и его стойким последствием, по крайней мере в течение 3 месяцев после окончания терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день накоплен большой опыт применения диацереина у больных ОА, свидетельствующий о высокой эффективности и достаточной безопасности препарата [23–26]. Результаты проведенного нами исследования согласуются со многими проведенными ранее российскими и зарубежными работами, в т. ч. и с двойными слепыми рандомизированными. На фоне терапии отмечено значительное уменьшение выраженности болевого синдрома, улучшение функции коленных суставов и качества жизни.

Хотелось бы отметить, что НР при приеме препарата регистрировались достаточно редко и были связаны с увеличением частоты актов дефекации только у 3 больных (5,5%) (2 из них по этой причине выбыли из исследования). По данным литературы, подобное осложнение выявляется от 0 до 54,4% случаев [27] и, как правило, носит легкий или умеренный характер. Преимущественно развивается в течение первых двух недель лечения и в большинстве случаев проходит самостоятельно на фоне дальнейшей терапии или снижения дозы. Столь небольшой процент НР в нашей работе чрезвычайно важен, т. к. большинство больных имели много сопутствующих заболеваний, требующих лекарственной терапии. Мы не исключаем, что прием диацереина, напротив, позволяет минимизировать количество НР, связанных с использованием НПВП, за счет уменьшения дозы и/или полной отмены их.

Таким образом, наша работа еще раз подтвердила благоприятное взаимоотношение пользы и риска от применения препарата для лечения симптоматического ОА коленных суставов: диацереин является препаратом выбора у пациентов с ОА и МС. Продолжительный

эффект последствия (как минимум в течение 3 месяцев) позволяет рекомендовать курсовое лечение препаратом, что является экономически выгодным для больных.

Особый интерес вызывают полученные нами данные, показавшие, что на фоне терапии достоверно снижается ИМТ у больных, а также многие биохимические показатели белкового, углеводного и липидного обменов (мочевая кислота, глюкоза, ЛПНП, ТГ и т. д.). Конечно, нельзя исключить, что более строгий контроль со стороны врача за пациентом, коррекция сопутствующей терапии могли привести к данным результатам. Однако в литературе имеются работы, в которых тоже было показано улучшение этих показателей при приеме диацереина, что может свидетельствовать о благотворном влиянии самого препарата.

Корейские коллеги в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании [28] изучали в т. ч. влияние диацереина на массу тела. Длительность работы составила 3 месяца. Было выявлено, что у больных, получавших препарат, более выражено уменьшался вес, ИМТ и ОТ по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (соответственно, -7 и $-4,64$ кг; $-2,51$ и $-1,59$ кг/м²; $-7,37$ и $-4,42$ см), хотя результаты не достигли статистической значимости. Возможно, это объясняется малочисленностью групп (12 человек в основной группе и 7 – в контрольной), а также коротким периодом наблюдения. Кроме того, авторы отметили, что у больных на фоне приема диацереина достоверно снижался по сравнению с исходными значениями уровень hsCRP и адипонектина. У пациентов из контрольной группы данные показатели остались на прежнем уровне. В нашей работе мы показали, что у больных с ОА и МС на фоне 6-месячной терапии диацереином значимо снижалось среднее значение ИМТ ($35,2 \pm 5,3$ и $34,9 \pm 5,2$ кг/м², $p = 0,005$), что нашло отражение и в уменьшении степени ожирения.

В литературе появляется все больше информации о позитивном влиянии диацереина на показатели углеводного обмена, в т. ч. у больных с СД 2 типа. Мы тоже подтвердили, что на фоне терапии статистически значимо снижался в сыворотке крови уровень глюкозы ($p < 0,04$). Наши данные сопоставимы с результатами, полученными А.В. Наумовым и соавт. [29]. Исследователи в течение 3 месяцев изучали эффективность, безопасность и дополнительные преимущества диацереина у 60 больных с ОА и сердечно-сосудистой коморбидностью, у которых были абсолютные противопоказания к назначению НПВП. Пациенты были рандомизированы на две сопоставимые группы, и оказалось, что только в основной группе уровень глюкозы крови достоверно снизился и достиг целевых значений (в начале исследования – $6,9$ ммоль/л и в конце терапии – $5,7$ ммоль/л, $p < 0,05$; в контрольной, соответственно, $6,7$ и $6,3$ ммоль/л, $p > 0,05$). М.Г. Ramos-Zavala и соавт. [30] еще в 2011 г. в двойном слепом рандомизированном исследовании показали, что на фоне 2-месячной терапии диацереином статистически значимо снижались значения глюкозы натощак ($7,9 \pm 1,4$ и $6,8$

$\pm 1,0$ ммоль/л, $p < 0,01$) и HbA1c ($8,3 \pm 1,0$ и $7,0 \pm 0,8\%$, $p < 0,001$). Кроме того, отмечалось повышение секреции инсулина ($p < 0,01$) и уменьшение концентрации некоторых провоспалительных цитокинов: IL-1 β и ФНО- α ($p = 0,005$). В этой работе приняли участие 40 пациентов с СД 2 типа, не получавших гипогликемическую терапию. Схожие результаты были подтверждены и в более поздних исследованиях [31], в связи с этим ряд ученых рекомендуют дополнительно в схемы лечения пациентов с СД 2 типа включать диацереин. В 2017 г. были опубликованы данные бразильских ученых [32], которые в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании подтвердили, что у пациентов с СД 2 типа ($n = 43$) при приеме диацереина в дозе 100 мг/сут уменьшался уровень HbA1c (в ИТТ-популяции максимум на $-0,61\%$, $p = 0,014$, и в PP-популяции на $-0,78\%$, $p = 0,005$). В группе больных, получавших плацебо ($n = 41$), значения HbA1c оставались на прежнем уровне.

Наши результаты соответствуют данным, полученным другими исследователями, которые считают, что диацереин может участвовать в регуляции деятельности щитовидной железы. В ряде работ, в т. ч. экспериментальных, было подтверждено, что при приеме препарата наблюдается положительная динамика, связанная с нормализацией концентраций гормонов щитовидной железы

До сих пор не установлены точные механизмы влияния препарата на углеводный обмен. Предполагается, что они связаны с уменьшением фосфорилирования JNK (с-Jun N-концевые киназы) и подавлением активации/экспрессии IKK- β /NF- κ B, что приводит к снижению синтеза провоспалительных медиаторов (TNF- α , IL-1 β , ИЛ-6 и др.) и стресса эндоплазматического ретикула (ЭР) [33]. Так, стресс ЭР в β -клетках приводит к глюкозо- и липотоксичности и способен индуцировать развитие резистентности к инсулину [34], а многие провоспалительные цитокины, в т. ч. адипокины, вовлечены и в патогенез СД2. На моделях животных было показано, что диацереин способствует увеличению количества β -клеток в поджелудочной железе и их выживаемости, а также нормализует секрецию инсулина [35, 36]. Кроме того, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину (особенно в печени и жировой ткани) [33], улучшает толерантность к глюкозе и снижает уровень гликемии натощак [33, 35–37].

Существует мнение, что повышение общего холестерина, ЛПНП и ТГ в сыворотке крови ассоциировано с развитием и прогрессированием ОА коленных суставов [38–40]. В нашем исследовании практически все пациенты имели дислипидемию. На фоне терапии диацереином достоверно улучшились показатели липидограммы – снизились уровни ЛПНП ($p < 0,001$) и ТГ ($p < 0,01$). Полученные данные не противоречат литературным и связаны с плеiotропными эффектами препарата [29, 41]. А.В. Наумов и соавт. [29] тоже отметили, что у пациентов

(с ОА и ССЗ), получавших препарат, ЛПНП уменьшались в большей степени, чем в контрольной группе. Основная группа: ЛПНП изначально – 3,4 и на 90-й день 2,7 ммоль/л ($p < 0,05$); контрольная, соответственно, 3,5 и 3,2 ммоль/л ($p > 0,05$).

Немаловажным результатом работы явилась положительная динамика печеночных трансаминаз – уменьшение их медиан. При этом отмечено, что у больных, у которых в начале исследования АЛТ/АСТ выходили за пределы нормы, в конце терапии данные показатели достигли целевых значений. Механизм реализации положительных эффектов диацереина в отношении печеночных проб остается открытым, по-видимому, существенная роль принадлежит подавлению секреции провоспалительных цитокинов. Необходимо дальнейшее изучение влияния этого препарата на течение неалкогольного стеатогепатита и неалкогольной жировой болезни печени. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что реин (диацереин представляет собой производное реина) выраженно подавляет экспрессию SREBP-1c (sterol regulatory element-binding proteins 1c – белок, осуществляющий регуляцию генов, связанных с синтезом жирных кислот) под действием LXR (liver X receptors, рецепторы печени X), что приводит к уменьшению липогенеза de novo в печени и фиброгенеза [42, 43]. Кроме того, китайскими исследователями было показано, что реин способствует уменьшению экспрессии трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β 1), гладкомышечного α -актина (α -SMA), что приводит к уменьшению выраженности фиброзных изменений в ткани печени [44].

Обращает на себя внимание достоверное снижение ТТГ на фоне 6-месячной терапии диацереином ($p = 0,02$). Наши результаты соответствуют данным, полученным другими исследователями, которые считают, что диацереин может участвовать в регуляции деятельности щитовидной железы [41]. В ряде работ, в т. ч. экспериментальных, было подтверждено [29, 41], что при приеме препарата наблюдается положительная динамика, связанная с нормализацией концентраций гормонов щитовидной железы. Однако механизмы развития данного эффекта точно не установлены, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в многоцентровом российском исследовании показано, что длительное применение диацереина является эффективным и безопасным методом лечения ОА коленных суставов у пациентов с МС. На фоне терапии достаточно быстро и значительно снижается болевой синдром и скованность, улучшается функциональное состояние суставов. Кроме того, плеiotропные эффекты препарата позволяют не только эффективно снижать массу тела, но и, возможно, улучшать течение сопутствующих заболеваний за счет наблюдаемой коррекции метаболических нарушений.

Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

ГК «Ремедиум» более 15 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

Клифар-Госзакупки

Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- Поиск более чем по 80 информационным показателям.
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Obesity: Preventing And Managing The Global Epidemic. 1997, Geneva.
- Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan Kp. Risk Factors For Onset Of Osteoarthritis Of The Knee In Older Adults: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010 Jan, 18(1): 24-33. doi: 10.1016/j.joca.2009.08.010.
- Fu Y, Griffin TM. Obesity, Osteoarthritis And Aging: The Biomechanical Links. *Mechanobiology Of Obesity And Related Diseases*. Springer International Publishing, 2015: 181-201.
- Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Смирнов А.В. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). *Фарматека*, 2017, 7(340): 40-45.
- Wang H et al. Metabolic Syndrome Increases The Risk For Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 7242478.
- Morley Je, Sinclair A. The Metabolic Syndrome In Older Persons: A Loosely Defined Constellation Of Symptoms Or A Distinct Entity? *Age Ageing*, 2009, 38(5): 494-7. doi: 10.1093/Ageing/Afp105. Epub 2009 Jul 2.
- Тареев Е.М. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1948. 156 с.
- Hanefeld M, Schaper F, Ceriello A. Geschichte Und Definition (En) Des Metabolischen Syndroms. *Internist*, 2007, 48: 117-25.
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. Сборник национальных клинических рекомендаций. М.: Силиция – Полиграф, 2009: 106-143.
- Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Остеоартроз и ожирение. *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53(5): 542-552.
- Singh G, Miller JD, Lee FH, Pettitt D, and Russell MW. Prevalence Of Cardiovascular Disease Risk Factors Among Us Adults With Self-Reported Osteoarthritis: Data From The Third National Health Nutrition Examination Survey. *American Journal Of Managed Care*, 2002, 8(15): 383-391.
- Shin D. Association Between Metabolic Syndrome, Radiographic Knee Osteoarthritis, And Intensity Of Knee Pain: Results Of A National Survey. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 2014, 99(9): 3177-3183.
- Velasquez MT, Katz JD. Osteoarthritis: Another Component Of Metabolic Syndrome? *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2010, 8(4): 295-305.
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Accumulation Of Metabolic Risk Factors Such As Overweight, Hypertension, Dyslipidaemia, And Impaired Glucose Tolerance Raises The Risk Of Occurrence And Progression Of Knee Osteoarthritis: A 3-Year Follow-Up Of The Road Study. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012 Nov, 20(11): 1217-26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006.
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Association Of Knee Osteoarthritis With The Accumulation Of Metabolic Risk Factors Such As Overweight, Hypertension, Dyslipidemia, And Impaired Glucose Tolerance In Japanese Men And Women: The Road Study. *J Rheumatol.*, 2011, 38(5): 921-30. doi: 10.3899/jrheum.100569.
- Abourazzak F, Talbi S, Lazrak F, Azzouzi H, Aradoini N, Keita S, Errasfa M, Harzy T. Does Metabolic Syndrome Or Its Individual Components Affect Pain And Function In Knee Osteoarthritis Women? *Curr Rheumatol Rev*, 2015 May 21.
- Chadha R. Revealed aspect of metabolic osteoarthritis. *J Orthop*, 2016 Jul 9, 13(4): 347-51. doi: 10.1016/j.jor.2016.06.029. eCollection 2016 Dec.
- Farnaghi S, Crawford R, Xiao Y, Prasadam I. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease. *Int J Rheum Dis*, 2017 Feb, 20(2): 131-140. doi: 10.1111/1756-185X.13061. Epub 2017 Apr 5.
- Dellisola A, Allan R, Smith S, Marreiros Ss, Steultjens M. Identification Of Clinical Phenotypes In Knee Osteoarthritis: A Systematic Review Of The Literature. *BMC musculoskelet disord*, 2016 Oct 12, 17(1): 425. doi: 10.1186/s12891-016-1286-2.
- Martel-Pelletier J, Pelletier JP. 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.
- Steinecker-Frohnwieser B, Kaltenegger H, Weigl L, Mann A, Kullich W, Leithner A, Lohberger B. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes. *Biochem Biophys Res*, 2017 Jul 1, 11: 154-160. doi: 10.1016/j.bbrep.2017.06.006.
- Sun H, Luo G, Chen D, Xiang Z. A Comprehensive and System Review for the Pharmacological Mechanism of Action of Rhein, an Active Anthraquinone Ingredient. *Front Pharmacol*, 2016 Aug 17, 7: 247. doi: 10.3389/fphar.2016.00247. eCollection 2016.
- Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Стребкова Е.А. Эффективность и безопасность диациреина у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология*, 2017, 11(3): 50-57.
- Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Зайцева Е.М., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Алексеева Л.И. Оценка эффективности и безопасности диациреина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов. *Медицинский совет*, 2017, 1с: 84-89.
- Картаев А.Е., Алексеева Л.И., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В. Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии скелетно-мышечной боли с использованием Диациреина (по данным исследования РОКАДА – ретроспективная оценка клинических аспектов применения диаксеса при остеоартрозе). *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2016, 2: 26-32.
- Pavelka K, Bruyere O, Cooper C et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCOE. *Drugs Aging*, 2016, 33(2): 75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
- Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014. <http://www.ema.europa.eu/>.
- Joo NS, Kim SM, Kim KM, Kim CW, Kim BT, Lee DJ. Changes of body weight and inflammatory markers after 12-week intervention trial: results of a double-blind, placebo-control pilot study. *Yonsei Med J*, 2011 Mar, 52(2): 242-8. doi: 10.3349/ymj.2011.52.2.242.
- Науменов А.В., Ховасова Н.О. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач. *PMЖ*, 2016, 24(3): 197-202.
- Ramos-Zavala MG, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Robles-Cervantes JA, Gonzalez-Lopez R, Santiago-Hernandez NJ. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 2011 Jul, 34(7): 1591-4. doi: 10.2337/dc11-0357.
- Villar MM, Martinez-Abundis E, Preciado-Marquez RO, Gonzalez-Ortiz M. Effect of diacerein as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Arch Endocrinol Metab*, 2017 Mar-Apr, 61(2): 188-192. doi: 10.1590/2359-3997000000242.
- Cardoso CRL, Leite NC, Carlos FO, Loureiro AA, Viegas BB, Salles GF. Efficacy and Safety of Diacerein in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 2017 Aug 17. pii: dc170374. doi: 10.2337/dc17-0374.
- Tobar N, Oliveira AG, Guadagnini D, et al. Diacerein improves glucose tolerance and insulin sensitivity in mice on a high-fat diet. *Endocrinology*, 2011, 152: 4080-4093.
- Hotamistigil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, 444: 860-7.
- Du H, Shao J, Gu P, Lu B, Ye X, Liu Z. Improvement of glucose tolerance by rhein with restored early-phase insulin secretion in db/db mice. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35: 607-612.
- Liu J, Chen Z, Zhang Y, et al. Rhein protects pancreatic b-cells from dynamin-related protein-1-mediated mitochondrial fission and cell apoptosis under hyperglycemia. *Diabetes*, 2013, 62: 3927-393.
- Malaguti C, Vilella CA, Vieira KP, Souza GH, Hyslop S, Zollner RdeL. Diacerein downregulate proinflammatory cytokines expression and decrease the autoimmune diabetes frequency in nonobese diabetic (NOD) mice. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8: 782-791.
- Li H, George DM, Jaarsma RL, Mao X. Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function. *Ann Transl Med*, 2016 Apr, 4(7): 133. doi: 10.21037/atm.2016.03.48.
- Tootsi K, Martson A, Kals J, Paapstel K, Zilmer M. Metabolic factors and oxidative stress in osteoarthritis: a case-control study. *Scand J Clin Lab Invest*, 2017 Jul, 24: 1-7. doi: 10.1080/00365513.2017.1354255.
- Yasuda E, Nakamura R, Matsugi R, Goto S, Ikenaga Y, Kuroda K, Nakamura S, Katsuki Y, Katsuki T. Association between the severity of symptomatic knee osteoarthritis and cumulative metabolic factors. *Aging Clin Exp Res*, 2017 Jul 31. doi: 10.1007/s40520-017-0808-6.
- Jatwa R, Kar A. Anti-inflammatory and anti-oxidative roles of diacerein are possibly mediated through an alteration in thyroid functions in animal model of inflammation. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2009 Jun, 23(4): 465-471.
- Sheng X, Wang M, Lu M, Xi B, Sheng H, Zang YQ. Rhein ameliorates fatty liver disease through negative energy balance, hepatic lipogenic regulation, and immunomodulation in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300: 886-893.
- Lin YJ, Hu G, Li KJ, Zhao YF, Wei J, Zhen YZ. The protection of rhein lysinate to liver in diabetic mice induced by high-fat diet and streptozotocin. *Arch Pharm Res*, 2015, 38: 885-892.
- Guo MZ, Li XS, Xu HR, Mei ZC, Shen W, and Ye XF. Rhein inhibits liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2002, 23(8): 739-744.