

Диацереин при остеоартрозе: открытое сравнительное исследование

Лучихина Л.В.¹, Каратеев Д.Е.²

¹Кафедра пропедевтики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Городская клиническая больница № 31, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹119415, Москва, ул. Лобачевского, 42; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Остеоартроз (ОА) – дегенеративное заболевание суставов, которое сопровождается деструкцией хряща, воспалительными изменениями в синовиальной оболочке, ремоделированием субхондральной кости.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности лечения ОА коленного сустава диацереином, препаратами гиалуроновой кислоты и НПВП при краткосрочном и длительном наблюдении.

Пациенты и методы. В открытое сравнительное исследование включено 192 больных артрозом коленного сустава: 68,5% женщин и 31,5% мужчин; средний возраст – 52,7±1,79 года; средняя длительность заболевания – 7 лет. Больные были разделены на три группы, сопоставимые по полу, возрасту и длительности заболевания: 1-я группа (n=63) получала диацереин 100 мг/сут; 2-я группа (n=65) – внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты по 2 мл трижды с интервалом в 7 дней; 3-я группа (n=64) – диклофенак 75 мг/сут. Пациенты всех трех групп имели схожую выраженность симптомов и стадию по Келлгрену. Для оценки результатов лечения больным проводили магнитно-резонансную томографию и артроскопическое исследование коленного сустава.

Результаты. Для определения хондропротективного действия препаратов использовали предложенные нами артроскопические и МР-критерии (чувствительность – 89,7%, специфичность – 93,1%), которые позволяют идентифицировать патологически измененный и нормальный хрящ. Все три препарата обеспечили значительное снижение выраженности боли ко 2-му месяцу лечения, которое сохранялось до 12 нед. Важным преимуществом диацереина и препаратов гиалуроновой кислоты явилось наличие эффекта последствия в течение последующих 3 мес.

Ключевые слова: остеоартроз; лечение; диацереин; препараты гиалуроновой кислоты; диклофенак; хондропротективное действие.

Контакты: Лилия Владимировна Лучихина; laluch1@mail.ru

Для ссылки: Лучихина ЛВ, Каратеев ДЕ. Диацереин при остеоартрозе: открытое сравнительное исследование. Современная ревматология. 2016;10(1):21–25.

Diacerein for osteoarthritis: An open-label comparative trial

Luchikhina L.V.¹, Karateev D.E.²

¹City Clinical Hospital Thirty-One, Department of Propedeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹42, Lobachevsky St., Moscow 119415; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease that is accompanied by cartilage destruction, synovial membrane inflammatory changes, and subchondral bone remodeling.

Objective: to perform comparative evaluation of the efficiency of knee OA treatment with diacerein, hyaluronic acid, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs at short- and long-term follow-up.

Patients and methods. An open-label comparative enrolled 192 patients with knee arthritis: 68.5% women and 31.5% men (mean age, 52.7±1.79 years; mean disease duration, 7 years). The patients were divided into three groups matched for gender, age, and disease duration: Group 1 (n=63) took diacerein 100 mg/day; Group 2 (n=65) received intraarticular hyaluronic acid 2 ml thrice at an interval of 7 days; Group 3 (n=64) had diclofenac 75 mg/day. The patients of all the three groups had a similar magnitude of its symptoms and Kellgren grade. Magnetic resonance imaging (MRI) and arthroscopic examination of the knee joint were performed to assess the results of treatment in the patients.

Results. To evaluate the chondroprotective effect of the drugs, the authors used their proposed arthroscopic and MRI criteria (sensitivity, 89.7%; specificity, 93.1%) that allow abnormally changed and normal cartilages to be identified. At months 2 of treatment, all the three drugs ensured a considerable pain intensity reduction that persisted till 12 weeks. The important benefit of diacerein and hyaluronic acid was their aftereffect for further 3 months.

Keywords: osteoarthritis; treatment; diacerein; hyaluronic acid; diclofenac, chondroprotective effect.

Contact: Lilia Vladimirovna Luchikhina; laluch1@mail.ru

For reference: Luchikhina LV, Karateev DE. Diacerein for osteoarthritis: An open-label comparative trial. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2016;10(1):Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(1):21–25.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-21-25>

Остеоартроз (ОА) – наиболее распространенное дегенеративное заболевание суставов, которое характеризуется деструкцией хряща, воспалительными изменениями в синовиальной оболочке, ремоделированием субхондральной кости. Воспаление синовиальной оболочки возникает вторично по отношению к дегенеративным процессам в суставе хряще, а также может быть первичным звеном в патогенезе ОА. В любом случае синовиальное воспаление играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ОА, что отражено в одном из его синонимов («остеоартрит» [1]), а гиперпродукция провоспалительных медиаторов связана с деградацией хряща и формированием симптомов болезни [2]. Триггеры активации иммунного ответа при ОА неизвестны, но очевидно, что нарушение взаимодействия между хондроцитами, продуктами деградации хряща и клетками синовиальной оболочки может способствовать хронизации иммуновоспалительного процесса [3]. Накапливается все больше доказательств важной роли в прогрессировании заболевания гиперпродукции провоспалительных медиаторов и инфильтрации синовиальной оболочки иммунными клетками.

В связи с этим в последнее время возрастает интерес к препаратам, способным влиять на иммунные механизмы воспаления при ОА. К ним относится диацереин, ингибирующий активность интерлейкина 1 (ИЛ1), одного из важнейших провоспалительных цитокинов. Диацереин является симптоматическим медленно действующим препаратом при остеоартрите (SYSADOA) с противовоспалительными, антикатаболическими и проанаболическими свойствами в отношении хряща и синовиальной оболочки. Кроме того, он способен предотвращать ремодуляцию субхондральной костной ткани [4].

Исследования на животных моделях продемонстрировали способность диацереина положительно влиять на хрящ и субхондральную кость [5]. Результаты недавно опубликованного исследования, проведенного на модели ОА у кроликов [6], показали, что лечение диацереином способно уменьшить отек и поверхностные изменения хряща, оказывает противовоспалительное действие на синовиальное воспаление, а также анаболическое действие на субхондральную губчатую кость. При сравнении с препаратами гиалуроновой кислоты и хондроитина и глюкозамина сульфата отмечено более значимое положительное влияние диацереина на воспалительный процесс в синовиальной оболочке и состояние субхондральной кости [7].

Результаты, полученные в экспериментах, подтверждаются клиническими исследованиями. К настоящему времени накоплен большой объем данных о различных аспектах клинического применения диацереина при ОА.

Метаанализ 6 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (включавших суммарно 1533 больных) продемонстрировал, что диацереин оказывал достоверное анальгетическое действие (правда, с большим разбросом данных), а также положительно влиял на функцию суставов. Авторы рассматривают его как возможное альтернативное лечение для больных, у которых парацетамол и/или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) неэффективны или отмечается их непереносимость [8]. Один из последних (2015 г.) метаанализов, включающий 31 рандомизированное исследование [9], подтвердил, что по сравнению с плацебо терапия диацереином, как и глюкозамином, приводила к значимому улучшению по

шкалам WOMAC. Опубликован также положительный отечественный опыт применения диацереина [10, 11].

В целом диацереин эффективен для лечения ОА различных локализаций и потенциально способен тормозить прогрессирование заболевания. В то же время положительное отношение к диацереину не является полностью однозначным. Так, в Кохрановском обзоре 2014 г., посвященном этому препарату, указано, что степень доказательности эффективности диацереина была от низкой до умеренной, а симптоматический эффект в отношении боли – минимальным [12]. Эффективность препарата в отношении сужения суставной щели имеет сомнительную клиническую значимость и наблюдалось только при ОА тазобедренного сустава.

Истинное место диацереина в лечении ОА, по-видимому, окончательно будет определено по мере накопления результатов практического применения. Некоторые проблемы с переносимостью (в первую очередь риск развития диареи) у ряда пациентов могут играть отрицательную роль. Соотношение между эффективностью и безопасностью при лечении диацереином широко обсуждается в российской и зарубежной литературе [13, 14].

Недавно Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO) организовало панель из 11 экспертов, чтобы лучше определить истинное место диацереина в арсенале лечения ОА. На основании обзора литературы клинических испытаний и метаанализов ESCEO подтвердило, что эффективность диацереина аналогична таковой НПВП после первого месяца лечения и лучше, чем у парацетамола. Кроме того, диацереин оказывал пролонгированное действие на симптомы ОА в течение нескольких месяцев после окончания курса лечения. При сравнении безопасности применения разных препаратов для лечения ОА эксперты отметили, что использование диацереина связано с определенным риском желудочно-кишечных расстройств, таких как послабление стула и диарея, легкие кожные реакции и (редко) расстройства гепатобилиарной системы. В то же время НПВП и парацетамол, как известно, вызывают потенциально тяжелые печеночные, желудочно-кишечные, почечные, кожные и сердечно-сосудистые реакции. Таким образом, эксперты ESCEO пришли к выводу, что баланс пользы и риска при применении диацереина остается положительным для симптоматического лечения артроза тазобедренного и коленного суставов. Кроме того, аналогично другим SYSADOAs, ESCEO позиционирует диацереин в качестве первой линии лечения ОА, особенно для пациентов, которым НПВП или парацетамол противопоказаны [4].

В настоящей публикации представлены собственные результаты применения диацереина для лечения ОА.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности лечения ОА коленного сустава диацереином, препаратами гиалуроновой кислоты и НПВП при краткосрочном и длительном наблюдении.

Пациенты и методы. В открытое сравнительное исследование включено 192 больных с артрозом коленного сустава, среди которых было 68,5% женщин и 31,5% мужчин, средний возраст – $52,7 \pm 1,79$ года. Медиана длительности заболевания составляла 7 лет, причем у 28% больных длительность ОА была менее 3 лет.

Критерии включения в исследование: наличие диагноза

гонартроза [15], подтвержденного наличием клинических симптомов и рентгенологических признаков поражения коленного сустава. Обязательным было наличие по крайней мере одного из рентгенологических признаков ОА: формирование костных остеофитов, сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз и образование кистовидных просветлений костей.

Большинству больных выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) и части пациентов – артроскопию коленного сустава в динамике. С целью унификации метода артроскопии нами проведено деление суставных поверхностей на 18 регионов [16] и модифицирована классификация поражения хряща по критерию поверхностной морфологии.

Критерии исключения: в исследование не включали больных с выраженным сужением суставной щели, а также получавших в течение 2 нед до начала исследования внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов; больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени, почек, системы кроветворения; беременных и кормящих женщин, а также пациентов, страдающих лекарственной аллергией. Исключали также пациентов, получающих внутрисуставные введения лекарственных препаратов и физиотерапевтическое лечение.

Были сформированы три группы больных, сопоставимые по полу, возрасту и длительности заболевания. В 1-ю группу вошли 63 пациента, получавших диацереин 100 мг/сут (по 50 мг 2 раза в день во время еды в течение 12 нед); во 2-ю группу – 65 пациента, которым внутрисуставно вводили препараты гиалуроновой кислоты по 2 мл трижды с интервалом в 7 дней; в 3-ю группу – 64 больных, леченных диклофенаком 75 мг/сут. Пациенты всех трех групп имели схожую выраженность симптомов и стадию по Келлгрену. Перед началом лечения, через 6 и 12 мес 125 больным была проведена МРТ, 80 больным – артроскопическое исследование коленного сустава.

Проведена оценка результатов лечения в зависимости от возраста пациентов, длительности заболевания, выраженности рентгенологических изменений, а также по данным артроскопии и МРТ. Интенсивность боли определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 100 мм (E.S. Huskisson, 1974). Результаты лечения оценивали как значительное улучшение, улучшение, незначительное улучшение и отсутствие эффекта. «Значительное улучшение» характеризовалось исчезновением всех симптомов, могла остаться лишь незначительная боль в суставе. «Улучшение» сопровождалось значительным уменьшением боли, исчезновением синовита, увеличением времени ходьбы без боли. «Незначительное улучшение» проявлялось лишь небольшим уменьшением боли. Если через 1 мес после окончания лечения субъективные и объективные симптомы возобновлялись с прежней интенсивностью, то состояние больного оценивалось как «отсутствие эффекта».

Результаты. Для определения возможного хондропротективного действия диацереина, препаратов гиалуроновой кислоты и НПВП использовали предложенные нами [16, 17] артроскопические и МР-критерии, которые с высокой чувствительностью (89,7%) и специфичностью (93,1%) позволяют идентифицировать патологически измененный и нормальный хрящ (15,16%). До начала лечения у 30 (48%) больных 1-й группы и 33 (51,6%) и 31 (47,4%) больных соответственно 2-й и 3-й групп отмечена ранняя стадия артроза.

У остальных пациентов выявлены рентгенологические изменения в коленном суставе.

У больных с ранней стадией артроза при артроскопии и МРТ отмечалась гипергидратация матрикса хряща, проявлявшаяся при артроскопии его размягчением с потерей эластичности, помутнением, отсутствием блеска и желтоватым оттенком. При МРТ эти зоны гипергидратации определялись как гипоинтенсивные сигнальные участки с неомогенностью хряща.

У 15 больных 1-й группы, а также у 17 и 15 больных соответственно 2-й и 3-й групп выявлена самая ранняя стадия артроза, когда при неизменном контуре хряща наблюдалась только его гипергидратация (0 стадия по критерию поверхностной морфологии).

У 14 больных 1-й группы, а также у 16 и 13 больных 2-й и 3-й групп отмечалось его незначительное разволокнение (I стадия артроза по критерию поверхностной морфологии). Умеренное разволокнение хряща (II стадия артроза по критерию поверхностной морфологии) констатировано у 5 больных 1-й группы и у 4 и 5 больных 2-й и 3-й групп.

Рентгенологические изменения в коленном суставе определялись у 33 (52%) больных 1-й группы и у 31 (48,4%) и 34 (52,6%) больных 2-й и 3-й групп. У 2/3 этих пациентов при артроскопии и МРТ выявлены участки гипергидратации хряща и интрахондральные изменения различной степени выраженности, которые у 4–5% больных соответствовали I стадии интрахондральных изменений по критерию поверхностной морфологии, практически у 50% больных – II стадии артроза, у 24% – III стадии и у 5–6% – IV стадии. Из 5% больных без участков гипергидратации хряща верифицирована III–IV стадия артроза.

Выраженность изменений при артрозе коленного сустава по данным артроскопии и МРТ у больных всех трех групп была сопоставима. В целом по данным артроскопии и МРТ самая ранняя и I стадии артроза (по критерию поверхностной морфологии) отмечены у 48% больных 1-й группы и соответственно у 51,6 и 47,4% больных 2-й и 3-й групп ($p > 0,05$).

Через 6 мес с момента начала лечения при оценке состояния суставного хряща у больных 1-й и 2-й групп отмечено практически полное восстановление хряща во всех случаях при 0 и I стадиях по критерию поверхностной морфологии, а также в 50–55% случаях при II стадии и в 3% при III стадии артроза.

Этот факт, на наш взгляд, свидетельствует о том, что **диацереин и препараты гиалуроновой кислоты** обладают определенным хондропротективным действием. Это отчетливо проявилось в ранней стадии артроза и выразилось в исчезновении признаков гипергидратации хряща, дехондральных и интрахондральных изменений. Менее эффективным оказалось лечение в группе больных с III рентгенологической стадией артроза. При повторном исследовании у 2 больных через 6 мес и у 3 больных через 12 мес отмечено прогрессирование артроза: появились новые очаги размягчения, а также интрахондральные изменения I–II степени выраженности. Недостаточная эффективность лечения у этих пациентов может быть связана с наличием уже развившихся выраженных морфофункциональных изменений.

У больных 3-й группы при контрольной оценке состояния суставного хряща через 6 мес отмечено прогрессирование процесса различной степени выраженности. Это были

больные с ранней стадией артроза, у которых наряду с участками размягчения хряща появились регионы с интрахондральными изменениями I и II степени; у больных с I–III стадиями болезни возникли новые, более выраженные, очаги поражения и отдельные участки размягчения; при IV стадии – регионы с I–II степенью интрахондральных изменений и участки размягчения хряща.

На фоне терапии во всех группах больных улучшение наступало уже к концу первого месяца лечения. Выраженное улучшение отмечено у 57% обследованных, улучшение – у 29%, незначительное улучшение – у 14%. Через 6 мес у больных 1-й и 2-й групп выраженное улучшение сохранялось в 47,4% случаев, улучшение и незначительное улучшение – в 27,2 и 27,7% соответственно. Отсутствия эффекта и ухудшения не отмечено.

У больных 3-й группы через 1 мес после отмены препарата состояние достоверно ухудшилось по всем показателям и вернулось к исходному.

Таким образом, эффективность лечения препаратами во всех трех группах была одинаковой, однако выраженное последствие отмечалось только у диацереина и препаратов гиалуроновой кислоты.

Выраженность боли в покое через 4 нед лечения уменьшилась по сравнению с исходной на 84,5% в 1-й группе и на 87 и 85% соответственно во 2-й и 3-й группах. В последующие 8 нед ее снижение по сравнению с исходным уровнем составило 92% в 1-й группе и 92,8 и 92% соответственно во 2-й и 3-й группах. Боль при ходьбе к 4–5-й неделе была на 69% меньше исходной в 1-й группе и составила соответственно 68,7 и 65% во 2-й и 3-й группах.

Результаты исследования показали, что все три препарата (диацереин 100 мг/сут, препараты гиалуроновой кислоты внутрисуставно трижды и диклофенак 75 мг/сут) обеспечили значительное снижение выраженности боли ко 2-му месяцу лечения, которое сохранялось до 12 нед. Однако после прекращения лечения суставная боль вновь усилилась и по интенсивности мало отличалась от исходной у пациентов 3-й группы. Таким образом, важным преимуществом диацереина и препаратов гиалуроновой кислоты является нали-

чие эффекта последствия в течение последующих 3 мес, что показано и в других работах [8, 10, 11].

Вторичный синовит до начала лечения отмечен у 93 (49%) больных. В процессе лечения у всех больных с ранней стадией артроза признаки синовита исчезли уже к 21–30-му дню. В течение последующих 6 мес мы не наблюдали рецидива синовита у больных 1-й и 2-й групп, что было подтверждено контрольными артроскопическими и МРТ-исследованиями коленного сустава через 6 и 12 мес после окончания лечения. Однако у 4 больных 3-й группы (с ранней стадией артроза) после отмены диклофенака развился рецидив синовита, что потребовало дополнительного внутрисуставного введения бетаметазона.

Вторичный синовит у 4 больных 3-й группы с III рентгенологической и IV артроскопической стадией артроза и у 3 больных с II рентгенологической и III стадией по критерию поверхностной морфологии отмечался через 1,5–2 мес после прекращения приема диклофенака.

Динамика других клинических показателей в этой группе также характеризовалась более выраженным нарастанием после отмены препарата, когда все показатели практически возвращались к исходному уровню.

Частота и выраженность побочных эффектов в 1-й группе была незначительной. Только у 2 больных диацереин был отменен в связи с диареей и у 5 – в связи с изменением цвета мочи. В 3-й группе НПВП был отменен у 6 больных из-за гастропатии, из них у 3 из-за эрозивного гастрита, подтвержденного при эзофагогастродуоденоскопии; у 3 из-за нефротоксичности и у 1 из-за гепатотоксичности.

Таким образом, диацереин¹ относится к SYSADOA. Влияя на ИЛ1-зависимые воспалительные механизмы развития ОА, он снижает активность лизосомальных ферментов, стимулирует хондроциты и выработку ими гликозаминов, создает предпосылки для формирования устойчивого хряща. К торможению суставной деструкции опосредованно приводит и подавление вторичного синовита, поскольку продукты воспаления синовины вызывают дальнейшее повреждение хряща.

¹ Артрокер, капсулы 50 мг. Производитель Микро Лабс Лимитед, Индия. Эксклюзивный поставщик ЗАО «КОРАЛ-МЕД», Россия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении. Современная ревматология. 2013;7(3):67–70. [Balabanova RM. Osteoarthrosis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):67–70. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2013-276
2. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002;39(1–2):237–46.
3. Fahy N, Farrell E, Ritter T, et al. Immune modulation to improve tissue engineering outcomes for cartilage repair in the osteoarthritic joint. *Tissue Eng Part B Rev*. 2015 Feb;21(1):55–66. doi: 10.1089/ten.TEB.2014.0098. Epub 2014 Aug 4.
4. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75–85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
5. Hwa SY, Burkhardt D, Little C, Ghosh P. The effects of orally administered diacerein on cartilage and subchondral bone in an ovine model of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2001 Apr;28(4):825–34.
6. Permuy M, Guede D, Lopez-Pena M, et al. Effects of diacerein on cartilage and subchondral bone in early stages of osteoarthritis in a rabbit model. *BMC Vet Res*. 2015 Jul 2;11:143. doi: 10.1186/s12917-015-0458-x.
7. Permuy M, Guede D, Lopez-Pena M, et al. Comparison of various SYSADOA for the osteoarthritis treatment: an experimental study in rabbits. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 May 20;16:120. doi: 10.1186/s12891-015-0572-8.
8. 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.
9. Kongtharvonskul J, Anothaisintawee T, McEvoy M, et al. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2015 Mar 13;20:24. doi: 10.1186/s40001-015-0115-7.
10. Заигрова НК. Оценка эффективности препарата артрокер при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревматология. 2013;7(4):23–5. [Zaigrova NK.

- Evaluation of the efficacy of Arthrocare for knee osteoarthrosis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(4):23-5. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2434>
11. Балабанова РМ. Применение диациреина для лечения остеоартроза крупных суставов (обзор литературы и собственный ДАДБ/НДЦ). *Современная ревматология*. 2015;9(3):30-2. [Balabanova RM. Use of diacerein for the treatment of large joint osteoarthritis (A review of literature and the author's own experience). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):30-2. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-3-30-32
12. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 10;2:CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
13. Panova E, Jones G. Benefit-risk assessment of diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Drug Saf*. 2015 Mar;38(3):245-52. doi: 10.1007/s40264-015-0266-z.
14. Каратеев АЕ. Достоинства и недостатки диациреина. *Современная ревматология*. 2014;8(4):90-5. [Karateev AE. Diacerein: Advantages and disadvantages. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):90-5. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2014-4-90-95
15. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986 Aug;29(8):1039-49.
16. Лучихина ЛВ. Артроз – ранняя диагностика и патогенетическая терапия. Москва: Медицинская энциклопедия; 2001. 167 с. [Luchikhina LV. *Arroz – rannyyaya diagnostika i patogeneticheskaya terapiya* [Arthritis – early diagnosis and pathogenetic therapy]. Moscow: Meditsinskaya entsiklopediya; 2001. 167 p.]
17. Лучихина ЛВ, Каратеев ДЕ. Новые подходы к ранней диагностике артроза и перспективы его патогенетической терапии. *Современная ревматология*. 2014;8(4):33-8. [Luchikhina LV, Karateev DE. New approaches to early diagnosis of arthrosis and prospects for its pathogenetic therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):33-8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-33-38>

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.