

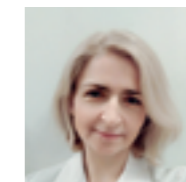
КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГОНАРТРОЗОМ



Н. В. Загородний^{1,3} Н. И. Карпович¹



А.С. Канаев¹



О. В. Карпович¹



Д. В. Скворцов^{2,5}



М. А. Абдулхабилов^{1,4}



В. Х. Хиджазин¹



А. О. Момбеков¹



Д. А. Ананьин^{1,6}

¹ ФГАОУ ВО РУДН, кафедра травматологии и ортопедии, Москва

² ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра реабилитации, спортивной медицины и физической культуры, Москва

³ ГКБ № 31, Москва

⁴ ГКБ им. В. М. Буянова, Москва

⁵ ГКБ № 83, Москва

⁶ ГКБ им. А. К. Ерамишанцева, Москва

Ключевые слова: гонартроз, биогель, внутрисуставная инъекционная терапия, румалон, нолтрекс, ВАШ, диафлекс, индекс Лекена, аркоксия, дипроспан

Гонартроз, в основе которого лежит нарушение функции хондроцитов синтеза вместе с разрушением хряща и субхондральной кости, значительно ухудшает качество жизни больных и представляет серьезную социально-экономическую проблему, являясь одной из основных причин стойкой потери трудоспособности и инвалидизации пациентов. Гонартрозом различной степени тяжести страдает каждый второй житель планеты в возрасте от 55 лет [6, 14].

При этом патологический процесс локализуется не только в гиалиновом хряще, но и в синовиальной оболочке, субхондральной кости, суставной капсуле, внутрисуставных связках и околосуставных мышцах. Все это приводит к развитию рецидивирующего синовита, дегенерации и разрушению хряща, костному ремоделированию, склерозу суставной капсулы, дегенерации мениска и периартикулярной мышечной атрофии [2, 3, 7]. Физиотерапевтическое лечение эффективно лишь в начальных стадиях гонартроза в комплексе с хондропротекторами.

В лечении гонартроза (ГОА) традиционно используют лекарственные средства быстрого действия (анальгетики, НПВП, кортикостероиды, гиалуроновую кислоту и др.) и базисные препараты (хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, диацерин и др.) [4, 5, 9].

Наибольшее предпочтение отдается нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), без которых комплексная терапия гонартроза неэффективна. Положительное действие НПВП при гонартрозе определяется не только их противовоспалительным эффектом, но и отчетливым анальгетическим действием [9, 14, 17, 18]. Уменьшение боли связано с подавлением активности ключевого фермента синтеза противовоспалительных простагландинов циклооксигеназы-2. Накопленные данные позволяют говорить о целесообразности раннего назначения НПВП, когда возникают первые признаки гонартроза. Обезболивающий эффект НПВП реализуется уже в первые дни приема, в то время как противовоспалительное действие в полную силу проявляется после 2 недель приема препарата. Именно поэтому наиболее эффективен прием НПВП не менее 2–4 недель.

Для уменьшения числа побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта целесообразно применение ЦОГ-2 селективных НПВП. В этой связи особый интерес представляет препарат Аркоксия.

Аркоксия (Эторикоксиб) является представителем коксибов, селективных ингибиторов ЦОГ-2. По данным исследований, часто-

та перфораций и кровотечений из верхнего отдела ЖКТ на 55% ниже по сравнению с традиционными НПВП. Препарат отличается длительным обезболивающим эффектом (1 таблетка 60 мг в день). Так, в регистрационном исследовании Аркоксия 60 мг не уступал Диклофенаку 150 мг в сутки по эффективности купирования болевого синдрома. В мета-анализ 2018 года Jung с соавторами включили данные 44 клинических исследований 19 045 пациентов с остеоартритом (ОА) коленного сустава. Исследование проводилось с целью сравнения анальгетического действия различных НПВП. По результатам исследования Аркоксия оказал наиболее выраженное обезболивающее действие среди всех НПВП. Надо отметить высокую удовлетворенность пациентов на фоне терапии Аркоксия. Мы связываем этот факт со скоростью действия препарата, а также со значительным снижением частоты осложнений со стороны ЖКТ.

В качестве базисной терапии целесообразно курсовое использование симптоматических препаратов замедленного действия для лечения остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые, согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России от 2016 года, должны быть назначены пациентам сразу после установления диагноза «остеоартрит». В группу входят: хондроитин сульфат, глюкозамин, диацереин, гиалуроновая кислота и др. Эффективность SYSADOA в плане долгосрочного лечения и замедления прогрессирования ОА подтверждает обширная доказательная база. Препараты данной группы обладают обезболивающим и противовоспалительным действием и лишены характерных для НПВП побочных эффектов, поскольку механизм их действия не связан с подавлением синтеза простагландинов и блокированием ЦОГ.

В отечественной практике особый интерес представляет гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК) — Румалон®, содержащий хондроитин-4-сульфат (64,5%), хондроитин-6-сульфат (16,5%), хондроитин (9,5%), дерматан-сульфат (3,4%), гиалуроновую кислоту (2,1%), кератансульфат (4,0%) и пептиды. Румалон® был первым препаратом, относящимся к группе хондропротекторов, на территории Европы, СССР и стран СНГ и хорошо известен врачам на протяжении последних десятилетий.

Определенный интерес представляют недавно опубликованные исследования ПРИМУЛА [12] и ДАРТС [15], данные которых подтверждают хорошее лечебное действие и благоприятную переносимость ГПК (Румалон®).

В ходе исследования ПРИМУЛА были продемонстрированы быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект этого препарата, его позитивное влияние на все клинические проявления ОА у 115 больных, получавших пероральные препараты группы SYSADOA до включения в исследование без терапевтического успеха. Для оценки эффективности Рума-

лона® использовали шкалу ВАШ и индекс WOMAC (общий, боли, скованности и функции). Авторы рекомендуют ГПК при тяжелом, прогрессирующем течении ОА, в том числе в тех случаях, когда предыдущая комплексная терапия не дала позитивного результата [12]. Целью открытой наблюдательной программы ДАРТС (эффективность и безопасность гликозаминогликан-пептидного комплекса в терапии остеоартрита коленных суставов у коморбидных больных) было оценить эффективность, сроки наступления эффективного обезболивания и безопасность применения ГПК (Румалон®) у 50 коморбидных пациентов с обострением хронической боли при ОА коленных суставов. Методами оценки эффективности являлись шкала ВАШ и индекс WOMAC, оценка качества жизни проводилась по опроснику EuroQol-5D. Выраженность воспалительных изменений определялась по уровню С-реактивного белка и СОЭ. В результате исследования был установлен выраженный терапевтический эффект — достоверное снижение уровня боли и степени функциональной недостаточности

Положительное действие нестероидных противовоспалительных препаратов при гонартрозе определяется не только их противовоспалительным эффектом, но и отчетливым анальгетическим действием

(по WOMAC), а также улучшение качества жизни пациентов с ОА. С точки зрения безопасности авторы сделали вывод, что парентеральное введение ГПК (Румалон®) хорошо переносится больными, не вызывает изменений основных гематологических показателей, почечных и печеночных функций, не влияет на углеводный обмен [15]. Один из заметных препаратов группы SYSADOA — диацереин (Диафлекс), основное патогенетическое действие которого при ОА заключается в ингибировании синтеза интерлейкина (ИЛ) 1 β , подавлении экспрессии рецепторов к ИЛ-1 на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию данного цитокина [19]. Препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ-1, что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути». Внутриклеточно диацереин блокирует активацию ядерного фактора транскрипции κ B (NF- κ B), тем самым уменьшая выработку многих провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α (ФНО α), ИЛ-1, ИЛ-6, оксида азота и металлопротеиназ, вызывающих разрушение компонентов хрящевого матрикса [20]. Кроме противовоспалительного эффекта, Диафлекс оказывает антикатаболическое и проанаболическое действие на хрящ и синовию, а также протективное влияние на процессы ремоделирования субхондральной кости [21, 22].

Многочисленные исследования подтвердили клиническую эффективность диацереина по сравнению с плацебо и практически равнозначное действие с НПВП к концу месяца терапии, хотя обезболивающее действие диацереина развивается через 2–4 недели от начала приема. В отличие от НПВП, Диафлекс обладает некоторым преимуществом, поскольку не вызывает

Парентеральное введение ГПК хорошо переносится больными, не вызывает изменений основных гематологических показателей, почечных и печеночных функций, не влияет на углеводный обмен

тяжелых побочных эффектов, а отдельным свойством препарата является выраженное последствие. В одном из исследований выявлено, что положительное действие ингибитора ИЛ-1 Диафлекса оказалось более выраженным, чем у хондроитина сульфата, что проявилось в статистически значимом снижении альгофункционального индекса Лекена ($p < 0,05$) и более выраженном снижении интенсивности боли [13, 16]. Кроме того, существует мнение, что диацереин может являться альтернативной терапией ОА у больных, которые не могут принимать парацетамол и/или НПВП [23, 24, 25].

В 2016 году эксперты ESCEO подтвердили, что эффективность диацереина после первого месяца лечения аналогична таковой у НПВП и выше, чем у парацетамола. Кроме того, установлено, что препарат оказывает пролонгированное действие на симптомы болезни в течение нескольких месяцев после прекращения лечения [26]. Данные факты позволили экспертам отнести диацереин к препаратам первой линии для базисной фармакологической терапии ОА [26]. Особое место в лечении гонартроза занимает локальная терапия глюкокортикостероидами (ГКС). При-

менение ГКС быстро и эффективно подавляет асептический воспалительный процесс в синовиальной оболочке, бурсе, сухожильном влагалище и энтезисе, купирует синовит даже при однократном введении. ГКС по действию разделяются на две группы: короткого и пролонгированного действия. Для введения в крупные суставы чаще всего применяют ГКС пролонгированного действия.

Мы отдаем предпочтение дипропану — водной пролонгированной форме бетаметазона, содержащей два действующих компонента: 1) хорошо растворимый, быстродействующий эфир бетаметазона динатрия фосфата — 2 мг; 2) слаборастворимая, медленно всасывающаяся и медленно действующая фракция — бетаметазона дипропионат — 5 мг. Активность дипропана в 25 раз выше гидрокортизона. В этой связи дипропан более безопасен из-за меньшей кратности его введения и экономически более выгоден.

Для внутрисуставного введения также используют препараты гиалуроновой кислоты [1, 10, 11]. Это позволяет достичь более продолжительного снижения боли по сравнению с внутрисуставным применением кортикостероидов и может отсрочить необходимость опера-

ции по полной замене сустава [15]. Крупнейшие фармацевтические компании многих стран, в том числе России, давно заняты созданием наиболее эффективного полимера для замещения синовиальной жидкости. В данной статье мы излагаем наш опыт применения нового отечественного препарата НОЛТРЕКС™, уже используемого во многих европейских странах для лечения пациентов с остеоартрозом. НОЛТРЕКС™ состоит из трехмерного полиакриламида, би-дистирированной воды и ионов серебра. Это вязкое гелеобразное вещество от прозрачного до светло-желтого цвета с уникальной форму-

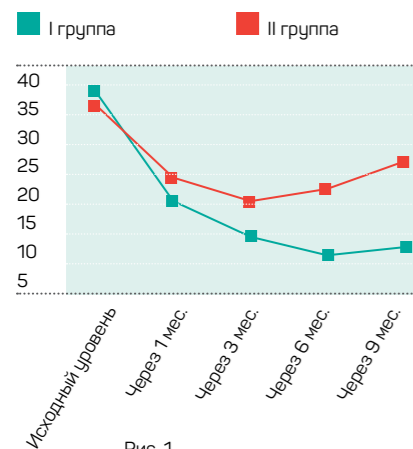


Рис. 1
Динамика боли в покое по шкале ВАШ

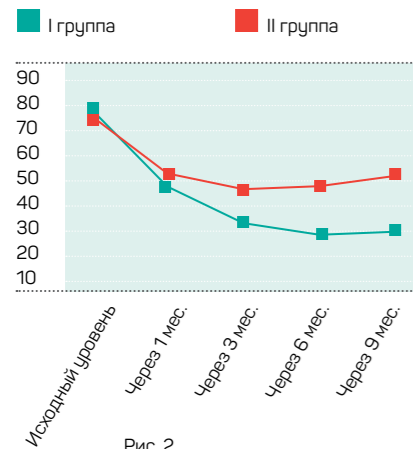


Рис. 2
Динамика боли при ходьбе по шкале ВАШ

лой материала, что обеспечивает высокую биосовместимость с тканями человека и бактерицидные свойства, обусловленные наличием ионов серебра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 60 пациентов (12 мужчин и 48 женщин) в возрасте 55–85 лет. В течение 9 месяцев мы проводили комплексное клиническое исследование с целью оценки эффективности препарата НОЛТРЕКС™, его переносимости и длительности последствия у больных с ГОА. Пациенты были разделены на две группы по 30 человек.

Критериями включения пациентов в исследование служил остеоартроз коленного сустава в соответствии с критериями ACR (Клиническая классификация артритов, принятая Американской коллегией ревматологов), подтвержденный рентгенологическим методом исследования.

Пациентам I группы вводили НОЛТРЕКС™, изготовленный в НЦ БИОФОРМ (Россия) — по 1 инъекции (2,5 мл) в коленный сустав ежедневно (всего 5 инъекций). Дополнительно они получали нестероидный противовоспалительный препарат 2 раза в день в течение

10 дней. Пациенты II группы получали только НПВП 2 раза в день в течение 10 дней. Оценка проводилась в начале исследования (перед первой инъекцией) и через 1, 3, 6 и 9 месяцев после начала инъекций. Средний возраст пациентов первой группы составил $63,8 \pm 4,7$ года, второй группы — $62,4 \pm 5,2$ года, длительность заболевания — $7,4 \pm 3,2$ года и $6,9 \pm 3,1$ года соответственно. Подавляющее число пациентов имели III стадию ГОА. В I группе выявлено 3 пациента с верифицированным гонартрозом II стадии, 27 пациентов с III стадией, а во II группе — 4 пациента со II стадией и 26 человек с III стадией. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности и стадии заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До начала инъекционной терапии выраженность болей в коленном суставе в покое у обследованных пациентов I и II групп была сравнима и составила $38,4 \pm 4,2$ и $36,1 \pm 4,7$ мм соответственно по шкале ВАШ (визуально-аналоговая шкала). Уровень статистической достоверности принимали большим, чем 0,05 ($p > 0,05$). В результате проведенного лечения у больных с ГОА отмечалось значительное уменьшение болей, причем

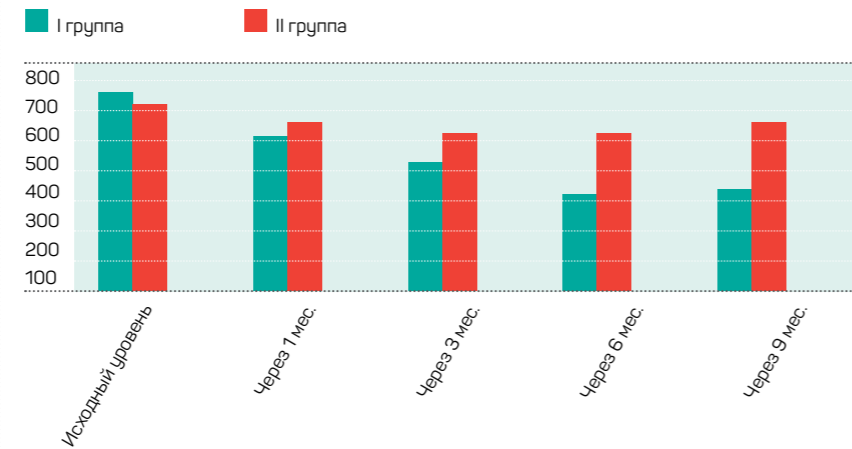


Рис. 3
Динамика индекса WOMAC по международному опроснику в группах исследования

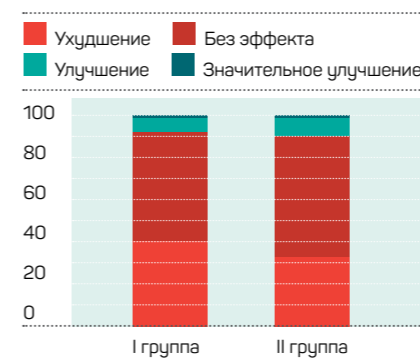


Рис. 4
Оценка эффективности лечения по мнению врача

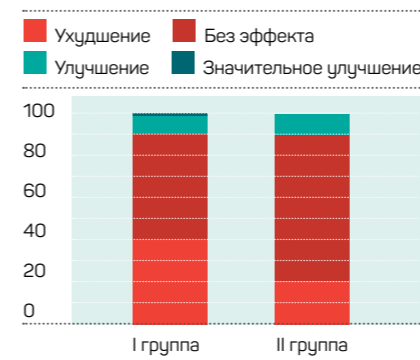


Рис. 5
Оценка эффективности лечения по мнению пациента

в дальнейшем накопление положительной динамики продолжалось. Вместе с тем у пациентов II группы к 9 месяцу наблюдения отмечено некоторое повышение уровня боли в покое (по шкале ВАШ) до $26,7 \pm 3,0$, тогда как у пациентов I группы его уровень отличался незначительно ($12,3 \pm 2,4$), $p < 0,01$ (рис. 1).

Как видно на рис. 1, уровень боли при движении по шкале ВАШ у обследованных групп пациентов практически в два раза выше, чем в покое, что является патогномичным симптомом ГОА. Среднее значение балльной оценки по ВАШ составило $78,4 \pm 5,3$ в I группе и $75,9 \pm 5,7$ во II группе. На фоне проводимой терапии отмечалось снижение болей в коленных суставах

при движении, более выраженное у пациентов I группы, получающих комплексную терапию (НОЛТРЕКС™ + НПВП). Так, уже через 3 месяца после лечения зафиксированы достоверные различия в выраженности болевого синдрома в исследуемых группах ($35,3 \pm 4,5$ против $48,9 \pm 6,2$ мм по шкале ВАШ, $p < 0,01$), а к концу наблюдения эти показатели составили $34,7 \pm 4,5$ и $55,6 \pm 6,4$ мм соответственно, $p < 0,01$ (рис. 2).

Мы провели также обследование в обеих группах пациентов по международному индексу WOMAC (Международный опросник Университета Западного Онтарио и Университета МакМастера) оценки течения и эффективности лечения остеоартритов, состоящего из 24 параметров. В результате проведенного лечения выявлено достоверное снижение индекса WOMAC, более выраженное в I группе. Так, исходные уровни в I и II группах были $778 \pm 56,3$ и $760 \pm 61,4$ соответственно. Через 1 месяц показатели снизились до $623 \pm 45,8$ и $684 \pm 54,3$, а через 3 месяца — до $532 \pm 39,7$ и $650 \pm 64,3$ соответственно. Через полгода после лечения в первой группе уровень индекса WOMAC продолжал снижаться ($441 \pm 48,4$), тогда как во второй группе динамика была не столь выражена ($645 \pm 58,2$). Через 9 месяцев после лечения было отмечено некоторое повышение индекса, более выраженное во II группе: $453 \pm 51,8$ и $683 \pm 59,8$ соответственно (рис. 3, 4). Оценки эффективности лечения, проводимые пациентом и врачом, практически не отличались друг от друга. Значительное улучшение отмечено в 13 случаях врачом (43,3%) и в 14 — пациентом (46,7%) в I группе, а во второй группе — в 10 случаях врачом (33,3%) и в 8 — пациентом (26,7%). Отсутствие эффекта отмечено в 1 случае врачом и пациентом (3,3%) в I группе; во II группе — в 3 случаях врачом (10%) и

в 2 — пациентом (6,7%). Ухудшения состояния нами не было отмечено ни в одном случае (рис. 4, 5). Переносимость лечения НОЛТРЕКС™ можно отметить как хорошую в обеих группах. Лишь 2 (6,7%) пациента в первой группе и 3 (10%) во второй отметили такое нежелательное явление, как боль в эпигастрии, что было обусловлено влиянием препаратов группы НПВП и не имело отношения к НОЛТРЕКС™.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечебный эффект уже после первого введения НОЛТРЕКС™ в коленный сустав был связан с восстановлением вязкоэластических свойств синовиальной жидкости, нормализацией синтеза эндогенного протеогликана хондроцитами, замедлением или остановкой процесса разрушения гиалинового хряща. Выраженный лечебный эффект пациенты ощущали независимо от стадии и давности существования у них гонартроза. НОЛТРЕКС™ — это 100% синтетический имплантат (протез) синовиальной жидкости, имеет в своем составе ионы серебра, обладает бактерицидным воздействием на внутреннюю среду сустава и улучшает биологические функции синовиальной оболочки. НОЛТРЕКС™ обладает анальгетическим, противовоспалительным, антиоксидантным и хондропротекторным действием. При наличии повышенного СОЭ, С-реактивного белка и острого синовита мы воздерживались от данного препарата. Исследования применения НОЛТРЕКС™ у детей и беременных женщин тоже не проводились. В настоящее время НОЛТРЕКС™ одобрен к использованию во всех странах Европейского союза, в СНГ (Украина, Казахстан, Армения, Грузия) и других странах мира (Турция, Колумбия и др.). На основании комплексного исследования мы пришли к выводу, что

НОЛТРЕКС™ в качестве гелевого эндопротеза способствует снижению контакта трущихся поверхностей сустава, быстро и на длительное время облегчает симптоматику остеоартроза за счет создания благоприятных условий во внутренней среде коленного сустава. И поэтому можно утверждать, что он имеет высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов на всех стадиях гонартроза.

Литература

- Abbott T., Altman R.D., Dimef R., Fredericson M., Vad V., Vitanzo P. Jr., et al. Do hyaluronic acid injections delay total knee replacement surgery? // *Arthritis Rheum.* 2013. 65:S910-S911.
- Brandt K.D., Radin E.L., Dieppe P.A., van de Putte L. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. 65:1261-1264.
- Conaghan P.G., D'Agostino M.A., Le Bars M., Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3 year, prospective EULAR study // *Ann. Rheum. Dis.* 2009 May 10.
- Hochberg M.C., Clegg D.O. Potential effects of chondroitin sulfate on joint swelling: a GAIT report // *Osteoarthritis Cartilage.* 2008. 16 Suppl. 3:S22-S24. Epub. 2008 Sep 2.
- Jordan K.M. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee on international Clinical Studies including Therapeutic Trials (ESTISIT) / K.M. Jordan // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. P. 1145-1155.
- Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G., Arnold L.M. et al. For the National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II // *Arthritis Rheum.* 2008. 58:26-35.
- Riddle D.L., Kong X., Jiranek W.A. Two-year incidence and predictors of future knee arthroplasty in persons with symptomatic knee osteoarthritis: Preliminary analysis of longitudinal data from the osteoarthritis initiative // *Knee.* 2009 May 4. [Epub ahead of print].
- Zhang W., Moskowitz R. W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence // *Osteoarthritis and Cartilage.* 2007. 15:981-1000.
- Алексеева Л.И., Цветкова Е.С. Остеоартроз: из прошлого в будущее // *Научно-практическая ревматология.* 2009. № 2. Приложение. С. 31-37.
- Бадочкин В.В. Европейские рекомендации (ESCEO) 2014 г. по лечению больных остеоартрозом // *РМЖ.* 2014. № 30. С. 2149.
- Беленький А.Г. Локальная инъекционная терапия при дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Учебное пособие. М., 2003. С. 40.
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лиля А.М., Макаров С.А. и др. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона® при Исходно Малом Успехе в Лечение остеоартрита): дополненные данные // *Consilium Medicum.* 2018. 20(9). С. 16-22.
- Лила А.М., Мартынова Л.В., Лили В.А. Диациреин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования // *РМЖ.* 2016. № 2. С. 70-77.
- Насонова В.А. Остеоартроз — проблема полиморбидности // *Украинский медицинский журнал.* 2009. № 6(74).
- Наумов А.В., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Ховасова Н.О. Эффективность и безопасность гликозаминогликан-пептидного комплекса в терапии обострений хронической боли при остеоартрите коленных суставов у коморбидных больных (результаты наблюдательной программы ДАРТС) // *Лечащий врач.* 2018. № 7. С. 31-37.
- Питерская Е.А. Сравнительная оценка эффективности Диаксеса и хондроитина сульфата при лечении больных остеоартрозом // *РМЖ.* 2013. № 30. С. 1607.
- Хитров Н.А. Структура заболеваемости остеоартрозом и проблема сопутствующих заболеваний // *Терапевтический архив.* 2005. № 12. С. 59-62.
- Чичасова Н.В. Проблема боли при остеоартрозе // *Лечащий врач.* 2007. № 2.
- Martel-Pelletier J., Pelletier J-P. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.* 2010. 2(2):95-104.
- Martin G., Bogdanowicz P., Domagala F. et al. Rhein inhibits IL-1b — induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis // *Inflammation.* 2003. 27:233-246.
- Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г. Диациреин при лечении остеоартрита // *Медицинский совет.* 2016. 8:86-91. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-8-86-91.
- Pelletier J.P., Lajeunesse D., Reboul P., Mineau F., Fernandes J.C., Sabouret P. et al. Diacerein reduces the excess synthesis of bone remodeling factors by human osteoblast cells from osteoarthritic subchondral bone // *J. Rheumatol.* 2001. 28(4):814-824.
- 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.
- Fidelix T.S.A., Soares B.G., Trevisani V.F. Diacerein for osteoarthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 Jan 25. (1).
- Bartels E.M., Bliddal H., Schondorff P.K., Altman R.D., Zhang W., Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *Osteoarthr. Cartil.* 2010. 18(3):289-296.
- 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. 33:75-85.