

© Елисеева Л.Н., Карташова С.В., 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-79-84

РОЛЬ ДИАЦЕРЕИНОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА С ПОЗИЦИИ НОВОЙ ПАРАДИГМЫ ПАТОГЕНЕЗА (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ)

Л.Н. Елисеева, С.В. Карташова

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Среди наиболее распространённых заболеваний человечества у пациентов старшей возрастной группы выделяется суставная патология с дегенеративными изменениями гиалинового хряща, значительно ограничивающая функциональную активность локомоторного аппарата. Бурное развитие экспериментальных научных исследований в последние десятилетия позволило пересмотреть представления о патогенезе данного процесса с подтверждением ведущей роли воспаления в развитии функциональных и структурных повреждений при данном заболевании. Эти новые данные аргументировали изменение названия болезни с «остеоартроза» на «остеоартрит» и обосновали положительные эффекты отдельных лекарственных препаратов. В предлагаемом лекционном материале освещены основные вопросы современного представления о патогенезе остеоартрита и дополнительные преимущества использования препаратов из группы диацереинов в связи с их противовоспалительным и хондропротективным эффектом.

Ключевые слова: остеоартрит, остеоартроз, диацереины

Для цитирования: Елисеева Л.Н., Карташова С.В. Роль диацереинов в лечении остеоартрита с позиции новой парадигмы патогенеза. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(4):79-84. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-79-84

Контактное лицо: Людмила Николаевна Елисеева, Yeliseyeva@mail.ru

THE ROLE OF DIACEREINS IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS FROM THE POINT OF VIEW OF A NEW PARADIGM OF PATHOGENESIS

L.N.Eliseeva, S.V.Kartashova

Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia

Among the most common diseases of humanity in patients of the older age group, there is an articular pathology with degenerative changes in the hyaline cartilage, which significantly limits the functional activity of the locomotor apparatus. The rapid development of experimental scientific research in recent decades has made it possible to revise the concept of the pathogenesis of this process with confirmation of the leading role of inflammation in the development of functional and structural damage in this disease. These new data supported the change in the name of the disease from "osteoarthros" to "osteoarthritis" and justified the positive effects of individual drugs. The proposed lecture material discloses the topic of the modern understanding of the pathogenesis of osteoarthritis and the additional benefits of using drugs from the diacerein group due to their anti-inflammatory and chondroprotective effect.

Keywords: osteoarthritis, osteoarthritis, diacereins

For citation: Eliseeva L.N., Kartashova S.V. The role of diacereins in the treatment of osteoarthritis from the point of view of a new paradigm of pathogenesis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2021;2(4):79-84. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-79-84

Corresponding author: Liudmila N. Eliseeva, Yeliseyeva@mail.ru

Введение

XXI век ознаменовался бурным развитием новых видов коммуникативных технологий, резким изменением характера трудовой деятельности населения с увеличением доли ответственной нагрузки и дополнительными огра-

ничениями двигательной активности на фоне инфекционной пандемии. В этих условиях предполагалось снижение доли дегенеративных процессов в спектре суставной патологии, однако клиническая практика показывает, что это предположение не оправдалось. Самым распространённым заболеванием среди указанной группы болезней является «остеоартроз»,

включающий поражение крупных и мелких суставов конечностей, а также суставы позвоночника.

Термин «остеоартроз» был предложен Mueller в 1911 г. для отличия дегенеративного заболевания от воспалительных поражений суставов (артритов), но современные исследования показывают, что в патогенезе ОА значимо персистирующее воспаление с формированием вторичного синовита, хондрита, остеоита, периаартрита и последующих дегенеративных изменений в гиалиновом хряще с уменьшением его объема [1]. Указанные данные инициировали изменение названия заболевания с «остеоартроза» на «остеоартрит» (ОА).

Клинический опыт, подтверждаемый эпидемиологическими исследованиями, позволяет отнести ОА к широко распространённой патологии локомоторного аппарата. Так, заболеваемость ОА составляет 11,4% на 1000 населения старше 18 лет, при этом нарастание заболеваемости соответствует 20% в год и достигает 27% у лиц старше 50–60 лет. [2].

Социально-экономическая значимость ОА обусловлена высоким уровнем инвалидизации (до 30%), низким качеством жизни, потребностью в повторных обращениях к врачам разных специальностей и госпитализациях, а также необходимостью оперативного вмешательства на поздних стадиях болезни [3,4].

Современный этап изучения патогенетических механизмов ОА позволил определить значимость каскада воспалительных реакций с участием интерлейкина (ИЛ) -1β , активирующего агрессию матриксных металлопротеиназ (ММПs: агреканызы, стромелизина-1, желатиназы) стимулирующих повреждение всех структур сустава [5, 6, 7].

Дополнительным механизмом отрицательного влияния ИЛ- 1β становится его способность уменьшать активность ингибиторов ММПs, замедлять синтез коллагена и протеогликанов, а также усиливать синтез и активность интерлейкина 6 и 8 (ИЛ-6, ИЛ-8), некоторых эйкозаноидов, детерминирующих тяжесть катаболических реакций [8]. Подтверждением правильности теории воспаления при ОА и участия ИЛ-1 в этом процессе является положительное влияние блокаторов рецепторов к ИЛ-1 в экспериментальных исследованиях [9, 10].

С клинической точки зрения, наличие воспалительных процессов в суставе и окружающих структурах при ОА интересно тем, что, с одной стороны, может объяснить механизмы развития болевых ощущений у пациентов, с другой – объяснить патогенетическую направленность

лекарственной терапии и обосновать индивидуальный подход к медикаментозной терапии. В настоящее время считается абсолютно доказанным необходимость адекватной обезболивающей терапии при любых состояниях, а для пациентов с ОА этот факт имеет решающее значение. Именно болевой синдром является ведущим в спектре причин, выдвигаемых пациентами в определении показаний для оперативного лечения гонартроза и коксартроза, неудовлетворенности традиционной терапией, социальной дизадаптации и, что особенно важно, в дестабилизации коморбидных заболеваний [11].

Именно поэтому в алгоритмах лечения ОА (рекомендациях) всех медицинских обществ (РНМОТ, АРР, ESCEO, EULAR и др) купированию боли у пациентов с ОА придаётся большое значение, для чего рекомендуется использование нефармакологической коррекции с применением различных ортопедических пособий в сочетании с медикаментозной анальгетической терапией [12, 13].

Среди немедикаментозных воздействий большое значение придается коррекции структурных нарушений в опорно-двигательном аппарате (сколиоз, гипермобильность, торсионные мышечные изменения, плоскостопие и др). С этой целью успешно используют индивидуальные ортопедические стельки, применение ортезов и бандажей, кинезиотерапию, тейпирование, коррекцию массы тела при наличии ожирения [12].

Однако наиболее сложным и дискуссионным остается выбор медикаментозной терапии. Требования к лекарственным препаратам, способным нивелировать болевые проявления при ОА, включают эффективность, безопасность и патогенетическую обоснованность. Особые требования к лекарственной терапии связывают с их безопасностью по отношению к заболеваниям коморбидного комплекса, который практически всегда имеет место у пациентов с ОА. Ведущую роль среди коморбидных заболеваний отдают артериальной гипертензии, различным формам ИБС, сердечной недостаточности, нарушениям ритма, сахарному диабету и т. д., что ограничивает применение некоторых препаратов, в частности негормональных противовоспалительных (НПВП).

Традиционно в рекомендациях по диагностике и лечению ОА для анальгетического воздействия на ранних этапах терапии предлагают использовать парацетамол и/или «слабые опиоиды», однако новые данные о механизмах развития ОА объясняют нерациональность применения. С одной стороны, парацетамол

имеет низкие анальгетический и противовоспалительный эффекты при высоком риске токсического действия, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, с другой – опиоиды не обладают противовоспалительной активностью и имеют высокий риск формирования медикаментозной зависимости. Поэтому использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) относят к важнейшим средствам быстрого действия, анальгетические эффекты которых у пациентов с ОП патогенетически обоснованы [14]. Выбор конкретного препарата из данной группы связан с индивидуальной чувствительностью каждого конкретного пациента, наличием определенных коморбидных заболеваний, приверженностью к терапии.

В частности, ведущие позиции наиболее безопасного для кардиологического спектра коморбидности отдают применению напроксена, что подтверждено результатами наблюдательных и эпидемиологических исследований и в сравнении с другими препаратами из группы НПВП, и с пациентами, не принимавшими этих средств [15, 16, 17]. В то же время препараты из группы высоко селективных ЦОГ-2 блокаторов показали высокую кардиотоксичность, но наименьшие проблемы в отношении патологии желудочно-кишечного тракта [18].

Особое внимание при назначении НПВП обращается на пациентов пожилого и старческого возраста, которые вследствие полиморбидности используют большое количество необходимых медикаментов, взаимодействие которых с НПВП может не только вызывать известные нежелательные явления, но и формировать непредвиденные межлекарственные взаимодействия [19, 20, 21].

В указанном выше аспекте даже на фоне патогенетической обоснованности применения НПВП выбор конкретного лекарственного препарата из этой группы определяется соотношением «польза/риски» с учётом индивидуального набора возрастных и коморбидных ограничений [22].

Таким образом, не вызывают сомнения патогенетическая положительная роль применения НПВП в лечении ОА и отрицательная роль болевых ощущений для этих больных [23], но рациональность и эффективность применения НПВП ограничены возможными отрицательными влияниями на коморбидные состояния и способность некоторых НПВП усиливать дегенерацию хряща.

Представленные сложности использования НПВП в лечении ОА определяют обоснован-

ность поиска препаратов противовоспалительного действия с отсутствием отрицательного влияния на коморбидные состояния.

Среди средств с подобным эффектом можно выделить диацереины и экстракты сои и авокадо, которые в международных и Российских рекомендациях по лечению ОА занимают отдельное место. Диацереины – производные ацетилированной формой реина – обладают способностью модулировать процессы метаболизма хрящевой ткани посредством влияния на продукцию гликозаминогликанов с улучшением их качества, что предотвращает структурные изменения в хряще. Дополнительным свойством этой группы средств растительного происхождения является противовоспалительное влияние, опосредованное блокадой активности ИЛ-1, что отличает их от НПВП и детерминирует отсутствие повреждающего действия на слизистую желудка вследствие исключения влияния на циклооксигеназы. В клинической практике диацереины используют перорально, совмещая с приемом пищи.

Показана способность метаболитов диацереина почти полностью связываться с белками плазмы, быстро создавать пиковые концентрации в плазме крови с периодом полувыведения, позволяющим использовать ежедневный двукратный прием [24]. Основной путь элиминации реина из организма ограничен мочевыводящей системой, причем 20% выводится в неизменном виде, 60% – в виде глюкуронида и 20% – в сульфатированной форме. Установлено постоянство фармакокинетики реина в диапазоне значительного разброса доз при пероральном приеме*. Исследователи подчеркивают значимую ренальную безопасность диацереина с необходимостью коррекции дозы или отказа от назначения препарата только при снижении функции почек до терминальных стадий [25].

Основное патогенетическое воздействие диацереина и его активного метаболита реина при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ-1, подавлении экспрессии рецепторов к ИЛ-1 на поверхности хондроцитов и снижении чувствительности воспаленных клеток к действию этого цитокина [24, 26]. Установленный в экспериментах противовоспалительный эффект препаратов этой группы может быть объяснен наряду с непосредственным влиянием на ИЛ1 и опосредованным влиянием на активность и концентрацию антагониста рецептора ИЛ-1, что проявляется в снижении чувствительности периферических тканей к воспалительным сигналам [27]. Внутриклеточные механизмы действия диацереина свя-

зывают с блокадой цитокиновой активности комплекса NFκB, что объясняет «хондропротективные» влияния препарата и позволяет отнести его к «болезнь модифицирующим» средствам положительно влияющим на матрикс хряща и подхрящевую структуры костей [28]. К интересным моментам действия реина можно отнести его способность более активно блокировать воспалительные реакции в условиях гипоксии хондроцитов [29]. Так на экспериментах хряща больных ОА было установлено, что диацереин способен снизить синтез ИЛ-1 конвертирующего фермента (ИКФ) в поверхностных и глубоких зонах хряща на 35% и 45% соответственно [30].

Дополнительным положительным эффектом диацереина можно считать проанаболическое воздействие на хрящ, что проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста: ТФР1 β и ТФР β -2, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликан и коллаген, восстанавливая нормальную структуру поврежденного хряща [31]. Имеются также исследования, визуализирующие стимулирующее влияние диацереина на увеличение синтеза гиалуроната синовиальными клетками [32], а учитывая, что при этом доказано снижение уровня ИЛ-1 в синовиальной жидкости [33], протективный эффект диацереина при суставной патологии не вызывает сомнения.

Привлекает внимание воздействие диацереина на скорость метаболизма костной ткани, которое изучалось на модели овариоэктомированных крыс, у которых препарат снижал концентрацию в моче маркеров дегенерации костной ткани [34].

Для понимания роли и места диацереина в клинической практике лечения ОА значимы результаты рандомизированного сравнительного плацебо контролируемого исследования эффективности диацереина и НПВС [35]. Было показано, что анальгетический эффект и положительное влияние на функцию суставов могут быть сопоставимы, но действие диацереина развивается отсрочено, а также длительно сохраняется после отмены терапии (эффект «последствия»)*. Структурно-модифицирующее действие диацереина доказано в трехлетнем исследовании с контролем размера суставной щели при ежегодной рентгенографии. Среди побочных эффектов диацереина описывается диарея с незначительными проявлениями на фоне низких доз и отсутствия зарегистрированных изменений лабораторных показателей, оценивающих функцию почек и печени [36, 26].

В клинической практике используются диацереины со следующими названиями: диатрин, диафлекс, артрокер, артродарин.

Противопоказаниями к применению диацереинов являются следующие состояния, отмеченные в официальной инструкции к препарату*:

- повышенная чувствительность к диацереину, другим компонентам препарата или производным антрахинона;
- воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- кишечная непроходимость;
- боль в животе неясного генеза;
- пациенты с заболеваниями печени (в том числе в анамнезе);
- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин.);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

При соблюдении перечисленных выше условий диацереины достаточно безопасны, но важно помнить о возможных лекарственных взаимодействиях диацереинов с другими препаратами, которые описаны в официальной инструкции*:

- антациды уменьшают абсорбцию диацереина;
- лекарственные средства, содержащие алюминия гидроксид и/или магния гидроксид, снижают биодоступность диацереина;
- при одновременном приеме с лекарственными средствами, влияющими на микрофлору кишечника (в том числе с антибиотиками), а также с веществами, изменяющими качество содержимого кишечника и скорость его опорожнения (например, клетчатка), может повыситься частота нежелательных реакций со стороны пищеварительной системы;
- одновременное применение со слабительными средствами не рекомендуется.

Таким образом, противовоспалительные и хондропротективные эффекты диацереина определяют возможность использования этих средств в терапии остеоартрита и обосновывают их альтернативные преимущества по сравнению с традиционными нестероидными противовоспалительными препаратами. Особое значение диацереины имеют при лечении ОА у пациентов старшей возрастной группы с коморбидными заболеваниями.

*Диацереин, инструкция к препарату – <https://bz.medvestnik.ru/classify/mnn/Diacerein.html>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балабанова Р.М. Роль иммунного воспаления в патогенезе остеоартроза, возможности коррекции иммунных нарушений. *Современная ревматология*. 2011;4:74-78. eLIBRARY ID: 17109327
2. Балабанова Р.М. Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в VIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2012;3 (50):10-12. eLIBRARY ID: 18365050
3. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
4. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Дёмин Н.В., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Остеоартроз коленных суставов: факторы риска прогрессирования заболевания суставов при пятилетнем проспективном заболевании. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2016;S:144-9. eLIBRARY ID: 29855353
5. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, Hochberg MC, Dorais M, Delorme P, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):547-56. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
6. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1899-906. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1899. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2007;167(5):444. PMID: 17000948.
7. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D., Pelletier J.P. *Etiopathogenesis of osteoarthritis*. In: *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. W.J. Koopman, L.W. Moreland (eds). Baltimore: lippincott, Wikings W., 2005:2199-296
8. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermans HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374(Pt 1):1-20. DOI: 10.1042/BJ20030407.
9. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И. Комплексная терапия хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(19):18-25. eLIBRARY ID: 35215682
10. *Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации*. Сост. А.В. Наумов, Л.И. Алексеева; 2015.
11. de Girolamo L, Kon E, Filardo G, Marmotti AG, Soler F, Peretti GM, et al. Regenerative approaches for the treatment of early OA. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(6):1826-35. DOI: 10.1007/s00167-016-4125-y.
12. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *Русский медицинский журнал*. 2019;27(4):2-6. eLIBRARY ID: 38502084
13. Altman RD, Farrokhyar F, Fierlinger A, Niazi F, Rosen J. Analysis for Prognostic Factors from a Database for the Intra-Articular Hyaluronic Acid (Euflexxa) Treatment for Osteoarthritis of the Knee. *Cartilage*. 2016;7(3):229-37. DOI: 10.1177/1947603515620890.
14. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
15. Pan J, Wang B, Li W, Zhou X, Scherr T, Yang Y, et al. Elevated cross-talk between subchondral bone and cartilage in osteoarthritic joints. *Bone*. 2012;51(2):212-7. DOI: 10.1016/j.bone.2011.11.030.
16. Honvo G, Reginster JY, Rannou F, Rygaert X, Geerinck A, Rabenda V, et al. Safety of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):101-127. DOI: 10.1007/s40266-019-00657-w.
17. Roumie CL, Choma NN, Kaltenbach L, Mitchel EF Jr, Arbogast PG, Griffin MR. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events-stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(11):1053-63. DOI: 10.1002/pds.1820.
18. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scotti L, et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(12):1225-36. DOI: 10.1002/pds.2227.
19. Barkin RL, Beckerman M, Blum SL, Clark FM, Koh EK, Wu DS. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? *Drugs Aging*. 2010;27(10):775-89. DOI: 10.2165/11539430-000000000-00000.
20. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *Pain Med*. 2009;10(6):1062-83. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2009.00699.x.
21. Kingsbury SR, Hensor EM, Walsh CA, Hochberg MC, Conaghan PG. How do people with knee osteoarthritis use osteoarthritis pain medications and does this change over time? Data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R106. DOI: 10.1186/ar4286.
22. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Аничков Д.А. Безопасность селективных нестероидных противовоспалительных препаратов: анализ данных последних лет. *Клиницист*. 2020;14(1-2):91-99. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-91-99
23. Мартынов А. И. Наумов А.В., Вёрткин А.Л., Алексеева Л.И., Дыдыкина П.С. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. *Лечащий врач*. 2015;(4):39-45. eLIBRARY ID: 23280110
24. Kongtharvonskul J, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Woratanarat P, Thakkinian A. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2015;20(1):24. DOI: 10.1186/s40001-015-0115-7.
25. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Короткова Т.А., и др. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология*. 2017;11(3):50-57. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-3-50-57.
26. Балабанова Р.М., Картаева А.К. Артродарин - новый препарат для патогенетической терапии остеоартроза. *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(2):49-53. DOI: 10.14412/1995-4484-2009-459.
27. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):169-174. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-169-174.
28. Mendes A.F., Caramona M.M., de Carvalho A.P. et al. Diacerein and Rhein reduce the ICE-induced IL-1b -induced nuclear factor- kappa B activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa B -alfa. *Pharmacol.Toxicol*. 2002;91:22-8

29. Martin G, Bogdanowicz P, Domagala F, Ficheux H, Pujol JP. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: a potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis. *Inflammation*. 2003;27(4):233-46. DOI: 10.1023/a:1025040631514.
30. Moldovan F, Pelletier JP, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Diacerhein and rhein reduce the ICE-induced IL-1beta and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8(3):186-96. DOI: 10.1053/joca.1999.0289.
31. Felisaz N, Boumediene K, Ghayor C, Herrouin JF, Bogdanowicz P, Galerra P, et al. Stimulating effect of diacerein on TGF-beta1 and beta2 expression in articular chondrocytes cultured with and without interleukin-1. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7(3):255-64. DOI: 10.1053/joca.1998.0199.
32. Pelletier JP, Mineau F, Boileau C, Martel-Pelletier J. Diacerein reduces the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritic cartilage at the same time that it inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(2):171-7.
33. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Короткова Т.А., и др. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов со стеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология*. 2017;11(3):50-57. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-3-50-57
34. Tamura T, Shirai T, Kosaka N, Ohmori K, Takafumi N. Pharmacological studies of diacerein in animal models of inflammation, arthritis and bone resorption. *Eur J Pharmacol*. 2002;448(1):81-7. DOI: 10.1016/s0014-2999(02)01898-8.
35. Zheng WJ, Tang FL, Li J, Zhang FC, Li ZG, Su Y, et al. Evaluation of efficacy and safety of diacerein in knee osteoarthritis in Chinese patients. *Chin Med Sci J*. 2006;21(2):75-80. PMID: 16845791.
36. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD008609. DOI: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.

Информация об авторах

Елисева Людмила Николаевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-5275-3261. E-mail: Yeliseyeva@mail.ru

Светлана Владимировна Карташова, ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID 0000-0002-8383-5032. E-mail: malyvinasv@mail.ru

Information about the authors

Liudmila N. Eliseeva, Dr. Sci. (Med), Prof, Head of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0002-5275-3261. E-mail: Yeliseyeva@mail.ru

Svetlana V. Kartashova, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0002-8383-5032. E-mail: malyvinasv@mail.ru

Получено / Received: 02.11.2021

Принято к печати / Accepted: 22.11.2021