

Достоинства и недостатки диацереина

Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Диацереин (ДР) — препарат из группы медленнодействующих симптоматических средств («хондропротекторов»), который обладает оригинальным механизмом действия и широко используется в России и многих странах мира для лечения остеоартроза (ОА). Способность ДР влиять на основные симптомы и прогрессирование ОА была показана в ходе серии хорошо организованных клинических исследований. Однако в настоящее время контролирующие медицинские органы Евросоюза приняли решение о введении ограничений на использование ДР, что связано с изменением точки зрения на уровень безопасности этого препарата. Речь идет об осложнениях со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея) и гепатотоксических реакциях, которые могут возникать при лечении ДР. В настоящем обзоре рассмотрены результаты наиболее известных клинических исследований ДР, представлены основные данные о его нежелательных реакциях и оценена перспектива использования новых генериков этого препарата.

Ключевые слова: диацереин; эффективность; нежелательные реакции; диарея; гепатотоксические реакции.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Достоинства и недостатки диацереина. Современная ревматология. 2014;(4):90–95.

Diacerein: Advantages and disadvantages

Karateev A.E.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Diacerein (DR) is a medication from a group of symptomatic slow-acting agents (chondroprotectors), which has an original mechanism of action and is widely used in Russia and many countries in the world to treat osteoarthritis (OA). The ability of DR to affect its major symptoms and progression has been shown in a series of well-organized clinical trials. However, the supervisory health bodies of the European Union have presently made a decision to restrict the use of DR, which is associated with the fact that the viewpoint of this drug's safety level has been changed. The case in point is gastrointestinal complications (diarrhea) and hepatotoxic reactions, which may be caused by DR treatment. This review considers the results of the most known clinical trials of DR, gives basic data on its adverse reactions, and assesses prospects for using its new generic drugs.

Key words: diacerein; efficacy; adverse reactions; diarrhea; hepatotoxic reactions.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarateev@rambler.ru

For reference: Karateev AE. Diacerein: Advantages and disadvantages. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(4):90–95.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-90-95>

Диацереин (ДР) хорошо известен российским врачам как популярное средство для лечения остеоартроза (ОА) [1]. Помимо России и ряда стран бывшего Советского Союза, этот препарат зарегистрирован в качестве лекарственного средства и активно используется (по данным на сентябрь 2014 г.) в 8 странах Евросоюза — Австрии, Греции, Испании, Италии, Португалии, Словакии, Франции и Чехии [2], а также многих странах Азии, включая наиболее крупные — Индию и Китай.

ДР представляет собой производное реина (вещество из семейства антрохинонов) — алколоида, выделенного из ревеня; последний давно применяется в народной и официальной медицине в качестве слабительного. Реин также является одним из основных действующих веществ, определяющих слабительный эффект препаратов сены. Однако, помимо стимуляции рецепторов толстой кишки, этот алкалоид способен оказывать множество иных фармакологических эффектов, в том числе влиять на развитие хронического суставного воспаления [1–5].

Именно этот эффект представляет интерес для лечения ОА. По современным представлениям, медленное субклиническое (low-grade) воспаление считается основой

прогрессирования этого заболевания. Важнейшим элементом данного процесса является выработка синовиальными фибробластами и макрофагами — клетками, в первую очередь реагирующими на повреждение сустава (включая механический стресс), особой сигнальной молекулы — интерлейкина (ИЛ) 1α. Действие этой субстанции определяет в свою очередь активацию клеток воспалительного ответа — макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов. Через специфический мембранный рецептор, а затем внутриклеточный «передатчик» биологических сигналов, ядерный фактор NF κB, ИЛ1 стимулирует выработку других биологически активных субстанций (ИЛ6, фактор некроза опухоли — ФНО — и др.), поддерживающих воспалительный процесс. ИЛ1 стимулирует синтез ряда агрессивных молекул, таких как металлопротеиназы, простагландины, окись азота и активные формы кислорода, которые вызывают непосредственное повреждение клеток и структур межклеточного матрикса. Реин, который образуется из ДР при диацетилировании, способен подавлять передачу внутриклеточного стимула и блокировать действие ИЛ1. Этот фармакологический эффект определяет лечебный потенциал ДР при ОА [1–5].

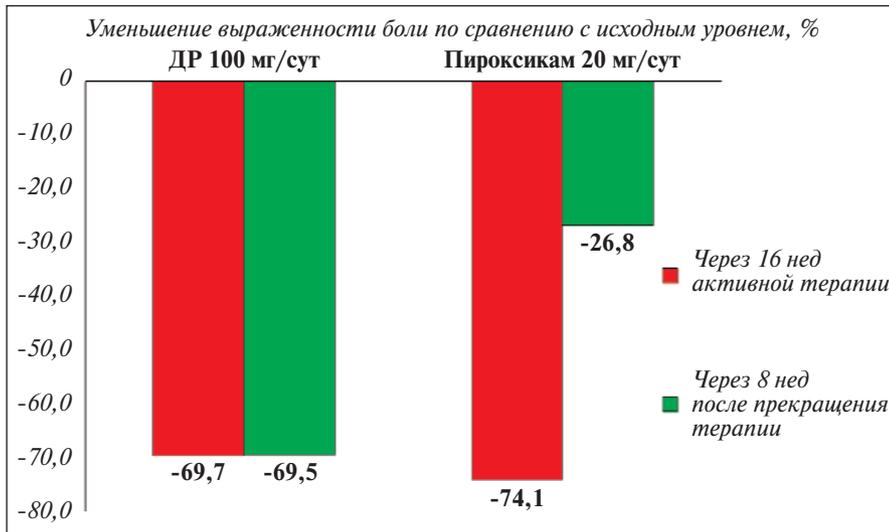


Рис. 1. Сравнение эффективности ДР и пироксикама [9]

Первый опыт клинического применения ДР относится к 1980 г., когда А. Кау и соавт. [6] провели 12-недельное исследование его эффективности у 12 больных ОА коленных и тазобедренных суставов. Согласно плану работы, 4-недельный период активной терапии (препарат назначали в дозе 50 мг/сут) чередовался 4-недельными периодами приема плацебо (ПЛ), при этом критериями оценки являлись выраженность боли, время прогулки и потребность в анальгетике (парацетамол). В итоге улучшение по этим показателям было достигнуто лишь у половины больных. Хотя этот результат нельзя считать высоким, тем не менее ученые отметили важную особенность действия ДР – если улучшение было достигнуто, то оно сохранялось длительно (от 2 нед до 3 мес и более) после отмены препарата.

За последующие три десятилетия было проведено несколько крупных, хорошо организованных исследований, показавших эффективность ДР при лечении ОА. Одной из таких работ является классическое 16-недельное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) J. Pelletier и соавт. [7], в котором сравнивали эффективность ДР в дозе 50, 100 и 150 мг/сут с действием ПЛ у 484 больных гонартро-

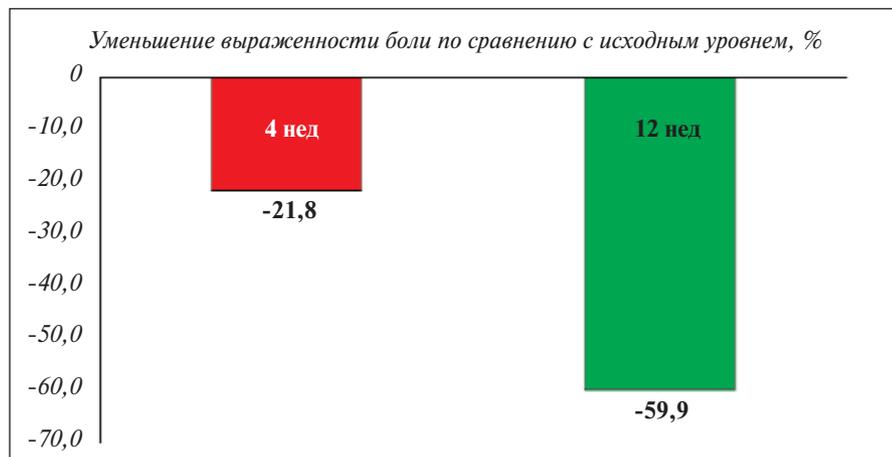


Рис. 2. Эффективность ДР 100 мг/сут, по данным масштабного наблюдательного исследования DOK (n=7923) [11]

зом. Во всех группах активной терапии было достигнуто достоверное улучшение по сравнению с контролем: в среднем интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) снизилась на 18,3 и 10,9 мм соответственно ($p < 0,05$). По данным исследования, наиболее удачной (по соотношению эффективность/переносимость) оказалась доза ДР 50 мг 2 раза в день.

В 6-месячном исследовании К. Pavelka и соавт. [8] 168 больным гонартрозом назначали ДР в дозе 100 мг/сут или ПЛ. Динамика основных симптомов болезни была достоверно лучше в группе активной терапии. Так, через 3 мес выраженность суставной боли (по WOMAC) уменьшилась на 21,6 и 9,4 мм, а через 6 мес – на 22,5 и 9,3 мм соответственно ($p < 0,0001$).

Кроме того, использование ДР позволило снизить необходимость в дополнительном анальгетике: если у получавших этот препарат суточная потребность в приеме парацетамола составляла в среднем $1 \pm 1,1$ таблетки, то в группе плацебо – $1,5 \pm 1,4$ таблетки ($p < 0,0124$).

В двух исследованиях проводилось сравнение ДР и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). W. Louthrenoo и соавт. [9] у 171 больного гонартрозом сравнивали эффективность ДР 100 мг/сут и пироксикама 20 мг/сут. Препараты назначали после 7-дневного периода «отмывки» на 16 нед. Эффективность терапии оценивали в конце лечения и спустя 4 и 8 нед после его прекращения. Оба препарата, и ДР, и пироксикам, обеспечили значимое снижение выраженности боли: через 16 нед терапии ее выраженность (по WOMAC) снизилась на $69,7 + 31,5$ и $74,1 + 26,2\%$ соответственно. Однако после прекращения лечения было отмечено явное преимущество ДР. Его эффект сохранялся и через 4, и через 8 нед (во время последней оценки снижение боли составляло $69,5 \pm 33,7\%$ от исходного). В группе пироксикама наблюдалась иная картина: после прекращения приема суставная боль вновь усилилась и через 8 нед по интенсивности

мало отличалась от исходного уровня (снижение лишь на $26,8 \pm 60,6\%$; $p < 0,05$; рис. 1).

В исследовании W. Zhang и соавт. [10] у 213 больных гонартрозом сравнивали лечебный потенциал ДР 100 мг/сут и диклофенака 75 мг/сут. После окончания 3-месячного курса лечения оба препарата обеспечили одинаковое улучшение состояния больных – по субъективной оценке, более чем на 60%. Однако через 1 мес после отмены терапии состояние больных, получавших диклофенак, по всем показателям достоверно ухудшилось, в то время как состояние леченных ДР оставалось стабильным.

Наиболее крупным наблюдательным исследованием, в котором оце-

ОБЗОРЫ

нивали обезболивающее действие и безопасность ДР в реальной клинической практике, является, по всей видимости, DOK (diacerein in osteoarthritis of the knee), проведенное индийскими учеными A. Sharma и соавт. [11]. В ходе этой работы 7923 больных ОА в течение 12 нед принимали ДР 100 мг/сут. Его эффективность оказалась очень высокой: так, через 4 нед терапии боль по ВАШ снизилась в среднем на 21,8%, а к концу периода наблюдения – на 59,9%. Суммарно 85,5% пациентов оценили эффективность терапии как хорошую или превосходную, и лишь 5,4% отметили те или иные побочные эффекты (рис. 2).

Большое значение для понимания преимуществ ДР имеет наиболее длительное (3-летнее) исследование его эффективности при коксартрозе (ECHOIАН), проведенное M. Dougados и соавт. [12]. Целью этой работы была оценка структурно-модифицирующего действия ДР. И этот эффект был подтвержден – хотя симптоматическое действие ДР не отличалось от такового ПЛ, число больных с отчетливым сужением суставной щели (>0,5 мм) в группе активной терапии было достоверно меньшим: 50,7 против 60,4% ($p < 0,001$).

Эффективности ДР при ОА отчетливо продемонстрирована в метаанализе Cochrane, проведенном T.S. Fidelix и соавт. [13]. Эта работа, опубликованная в 2014 г., представляет собой суммарную оценку результатов 10 РКИ ($n=2210$), в которых изучали лечебное действие и безопасность ДР. Так, по сравнению с плацебо применение этого препарата сопровождалось статистически более значимым, хотя и относительно небольшим, снижением интенсивности боли – в среднем на 8,65 мм (95% ДИ 1,68–15,62 по ВАШ 100 мм). Суммарно применение ДР обеспечивало снижение боли примерно на 10% по сравнению с исходным уровнем.

Структурно-модифицирующее действие ДР изучали в двух исследованиях ($n=660$). В целом было отмечено небольшое, но значимое снижение риска значительного сужения суставной щели более чем на 0,5 мм (ОР 0,85; 95% ДИ 0,72–0,99), что соответствовало уменьшению риска прогрессирования ОА примерно на 6% [13].

Согласно данным метаанализа, применение ДР обеспечивает достаточно скромное улучшение состояния больных ОА. Однако следует помнить, что данные РКИ, проведенные по «жесткому» сценарию и при условии сравнения с ПЛ, очень часто показывают относительно низкие результаты для изучаемых лекарств и методов лечения. Например, даже использование НПВП, оказывающих быстрое и однозначное анальгетическое действие, по данным РКИ, далеко не всегда обеспечивает существенное отличие от ПЛ. Это хорошо продемонстрировано в метаанализе R. Moore и соавт. [14], которые сравнивали результаты применения различных НПВП и ПЛ у больных ОА в ходе серии 12-недельных РКИ ($n=3554$). Так, если 50% улучшение отмечалось у 45–50% больных, получавших НПВП, то аналогичный результат в группах ПЛ был достигнут примерно у 30% пациентов.

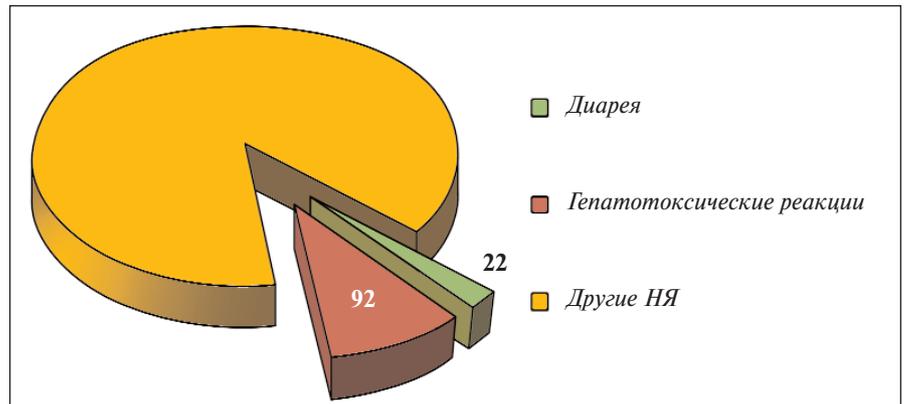


Рис. 3. Доля диареи и гепатотоксических реакций в структуре спонтанных сообщений о НЯ при использовании ДР ($n=979$) [2]

До последнего времени многие эксперты, занимающиеся проблемой рациональной фармакотерапии ОА, считали ДР действенным и вполне безопасным средством. Отражением этой позиции стали рекомендации по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов, представленные в 2005 г. европейским сообществом ревматологов – EULAR [15].

Однако в конце 2013 г. отношение к этому препарату существенно изменилось: основной контролирующей медицинский орган Евросоюза – European Medicines Agency (EMA) – опубликовал пресс-релиз, в котором сообщалось о пересмотре показаний и противопоказаний к назначению ДР, а также предлагалось ограничить его использование в связи с относительно высокой частотой осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени. Прежде всего, речь шла о таком осложнении, как диарея [16].

Действительно, ДР способен задерживать всасывание жидкости из толстой кишки и ускорять эвакуацию кишечного содержимого, что определяется действием его основного активного метаболита – реина. По данным представленного выше метаанализа T.S. Fidelix и соавт. [13], ОР развития диареи при использовании ДР составляет 3,52 (95% ДИ 2,42–5,11). Правда, абсолютное повышение риска этого осложнения составляло 24%, а связанная с ним вероятность (ОР) прерывания лечения – 1,29 (95% ДИ 0,83–2,01).

В упомянутом выше 3-летнем исследовании эффективности ДР при коксартрозе (ECHOIАН, $n=507$) [12] частота отмен из-за нежелательных явлений (НЯ), связанных с этим препаратом, достигала 25%, в то время как в группе плацебо – лишь 12%.

Суммарные данные об осложнениях, связанных с приемом ДР, представлены в сообщении EMA от 28 августа 2014 г. Согласно этому документу, частота диареи в различных клинических исследованиях, включая наблюдательные (суммарный анализ включал 13 309 больных), существенно различалась и составляла от 0 до 54,4%. Например, в крупном наблюдательном исследовании DOK ($n=7923$) это осложнение было отмечено лишь у 2,3% больных, принимавших 100 мг ДР в течение 12 нед [2].

Очень ценную информацию о безопасности любого лекарства дает анализ спонтанных сообщений врачей о тех или иных НЯ, которые возникают во время его повседневного использования. Так, к августу 2014 г. EMA

располагала информацией о 979 случаях лекарственных осложнений, которые возникли в реальной клинической практике при лечении ДР (рис. 3). При этом лишь в 22 сообщениях упоминалось о серьезной диарее. Четыре эпизода носили тяжелый характер, сопровождалась выраженной дегидратацией и потребовали проведения интенсивной терапии, а 1 случай (он развился у 79-летней женщины с артериальной гипертензией и аритмией) закончился летальным исходом [2].

Еще одной проблемой, которая обсуждается в связи с использованием ДР, является риск развития гепатотоксических реакций. Так, в РКИ было зафиксировано 29 сообщений о подобных осложнениях, связанных с приемом ДР [2]. Их относительное число колебалось от 0,3 до 11,86%, в среднем эти осложнения зафиксированы у 1,69% больных, включенных в исследование. Самое большое число НЯ со стороны гепатобилиарной системы (у 15 пациентов) установлено в наиболее длительном (3-летнем) исследовании ECHODIAN. При этом в 11 (4,3%) случаях наблюдалось существенное повышение уровня АСТ и АЛТ (в группе ПЛ – 2,8%), а в 4 (1,5%) – развитие или обострение заболевания гепатобилиарной системы: острый холецистит, безжелтушный гепатит, холедохоли-тиаз (в группе ПЛ – 1,2%) [2].

Среди 979 сообщений о НЯ, связанных с ДР, гепатотоксические осложнения составили <10% – всего 92 эпизода. Причем 77 из них касались непосредственно гепатобилиарной системы, а 15 – коагуляционных нарушений, которые могли быть связаны с расстройством функции печени (14 случаев изменения тромбинового времени или международного нормализованного отношения, 1 случай васкулита). При описании собственно гепатотоксических реакций речь в основном шла о бессимптомном повышении уровня печеночных ферментов, причем лишь 34 эпизода могли быть «вероятно» или «возможно» связаны с приемом ДР, а в остальных случаях эта связь представлялась маловероятной [2].

Еще 2 случая развития острого лекарственного гепатита при использовании ДР описали французские ученые: 1 из этих случаев закончился летально [17, 18].

Среди других серьезных НЯ, которые фигурируют в списке спонтанных сообщений, необходимо отметить 14 эпизодов острого панкреатита и 21 случай развития ЖКТ-кровотечений [2].

Еще одной проблемой могут считаться кожные аллергические реакции. Так, ОР развития кожной сыпи или зуда при длительном использовании ДР составлял 2,4 (95% ДИ 1,01–5,69) [2, 12].

Тем не менее общее число НЯ, возникающих на фоне приема ДР, относительно невелико, в подавляющем большинстве случаев они не представляют прямой угрозы жизни и носят обратимый характер. Разумеется, если у пациента имеется явный коморбидный фон (заболевание сердца, сопровождающееся серьезной аритмией, клинически выраженная гепатобилиарная патология и т. д.), развитие тяжелой диареи и нарушение функции печени может представлять несомненную опасность. Но подобные осложнения при использовании ДР возникают все же достаточно редко. Совершенно очевидно, что число НЯ со стороны печени и ЖКТ во много раз меньше, чем при использовании других лекарств, назначаемых боль-

ным ОА, – парацетамола и НПВП. Например, по данным на 2006 г., в США применение парацетамола ежегодно становится причиной 140 тыс. серьезных гепатотоксических реакций, требующих госпитализации, и около 100 летальных случаев [19].

В пользу ДР можно представить еще одно, на первый взгляд, парадоксальное соображение. На самом деле, послабляющее действие этого препарата далеко не всегда может считаться «злом» для пациентов, страдающих ОА. Ведь у данной категории пожилых больных из-за затруднения активных движений и наличия стоматологической патологии очень часто серьезную проблему представляет не диарея, а стойкий запор [20]. В этом случае слабительное действие ДР может быть расценено не как НЯ, а как полезный дополнительный эффект.

В итоге, проведя тщательный анализ имеющейся на сегодняшний день информации, комитет по фармаконадзору и оценке рисков EMA – PRAC признал, что преимущества ДР «перевешивают» возможную опасность лекарственных осложнений. Тем не менее медицинские чиновники Евросоюза приняли решение внести определенные ограничения на использование этого препарата. В финальной версии (от 4.09 2014 г.) их заключение гласит: *«Из-за риска, связанного с тяжелой диареей, дилацереин больше не рекомендуется у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Рекомендуется также начинать лечение пациентов с назначения половины обычной дозы (т. е. 50 мг в день с последующим увеличением ее до 100 мг), а в случае развития диареи прием дилацереина следует прекратить. Кроме того, лекарственные средства, содержащие дилацереин, не должны теперь использоваться у любых пациентов с заболеванием печени в настоящее время или в анамнезе, и врачи должны проводить мониторинг пациентов для выявления ранних признаков поражения печени. На основании имеющихся данных врачи должны ограничить использование дилацереина лечением симптомов остеоартрита тазобедренного и коленного суставов. Лечение могут проводить только врачи, имеющие опыт лечения остеоартрита»* [21].

Большой интерес к ДР, обладающему оригинальным механизмом действия, доказанным лечебным потенциалом и относительно хорошей переносимостью привел к появлению на российском фармакологическом рынке нескольких генериков этого препарата. Одним из них является артрокер, зарекомендовавший себя как удачное средство для лечения ОА. Этот препарат активно используется российскими врачами и в настоящее время уже имеются несколько клинических исследований, подтверждающих его клинические достоинства [1].

Так, в работе С.А. Лапшина и соавт. [22] назначали артрокер в дозе 100 мг/сут 24 больным гонартрозом с выраженной суставной болью. Все пациенты на момент включения в исследование регулярно принимали НПВП. Через 1 мес терапии боль при ходьбе (по ВАШ) уменьшилась с 61,3 до 23,2 мм, а суммарный индекс WOMAC – на 51,1%. У половины пациентов удалось отменить НПВП. Суммарно эффективность ДР была оценена как «хорошая» у 58,8% больных. Серьезных НЯ не отмечено, лишь 2 больных предъявляли жалобы на тошноту и 1 – на изжогу.

Н.К. Заигрова [23] изучала действие этого препарата у 20 больных гонартрозом, принимавших НПВП «по требованию». Контрольную группу составили 20 больных, получав-

О Б З О Р Ы

ших только НПВП. Через 3 мес лечения в основной группе в отличие от контрольной отмечалось достоверно большее улучшение по таким параметрам, как боль (по ВАШ) и качество жизни (по опроснику SF-36). На фоне приема ДР удалось отменить НПВП у 22% больных, а в контрольной группе — ни у одного пациента. НЯ в основной группе носили легкий, обратимый характер, в то время как в контрольной группе у 3 больных терапия была прервана из-за развития НПВП-гастропатии.

В оригинальное исследование И.А. Стародубцевой и соавт. [24] были включены больные вторичным ОА, который развился на фоне ревматоидного артрита. Этот препарат в дозе 100 мг/сут назначали в течение 2 нед 17 больным, которые при этом получали базисную противовоспалительную терапию (метотрексат — МТ) и НПВП. Контрольную группу составили 16 больных соответствующего возраста и пола, получавших только МТ и НПВП. За время наблюдения были отмечены определенные сдвиги в состоянии больных, в том числе уровня боли и показателей активности. Эти данные позволили авторам говорить о целесообразности включения ДР в схему лечения подобной категории пациентов.

Конечно, упомянутые российские исследования носят открытый характер и проведены на относительно небольшом материале. Тем не менее они представляют интерес как первый и в целом позитивный опыт, демонстрирующий лечебный потенциал и уровень безопасности нового генерика ДР.

Таким образом, ДР — классическое средство для лечения ОА, относящееся к медленнодействующим симптоматическим средствам, которые имеют определенные преимущества (относительно низкий риск серьезных НЯ и сохранение действия после прекращения приема) по сравнению с парацетамолом и НПВП. Постепенное развитие эффекта и умеренный анальгетический потенциал в большинстве случаев определяют необходимость комбинации ДР с быстродействующими анальгетиками в рамках современной концепции комбинированного лечения ОА. Хотя развитие диареи может ограничивать использование этого препарата, тем не менее послабляющее действие ДР у многих больных ОА, склонных к запорам, может расцениваться как благоприятный дополнительный эффект. ДР был и остается важным инструментом фармакотерапии ОА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Балабанова РМ, Алексеева ЛИ. Ингибция интерлейкина-1 — новый подход к лечению остеоартроза. *Медицинский совет*. 2010;(7–8):40–2. [Balabanova RM, Alekseeva LI. Inhibition interleikina-1 — new approach to treatment of osteoarthritis. *Meditsinskii sovet*. 2010;(7–8):40–2. (In Russ.)]
2. Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diacerein/European_Commission_final_decision/WC500173144.pdf
3. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. DMOAD developments: present and future. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(3):242–8.
4. De Isla NG, Mainard D, Muller S, Stoltz JF. In vitro effects of diacerein on NO production by chondrocytes in response to proinflammatory mediators. *Biomed Mater Eng*. 2008;18(1 Suppl):S99–104.
5. Alvarez-Soria MA, Herrero-Beaumont G, Sanchez-Pernaute O, et al. Diacerein has a weak effect on the catabolic pathway of human osteoarthritis synovial fibroblast—comparison to its effects on osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 May;47(5):627–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken116>
6. Kay AG, Griffiths LG, Volans GN, Grahame R. Preliminary experience with diacetyl-rhein in the treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 1980;6(8):548–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007998009109485>.
7. Pelletier J, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. *The Diacerein Study Group. Arthritis Rheum*. 2000 Oct;43(10):2339–48. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200010\)43:10<2339::AID-ANR23>3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200010)43:10<2339::AID-ANR23>3.0.CO;2-P)
8. Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The Efficacy and Safety of Diacerein in the Treatment of Painful Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):4055–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23056>
9. Louthrenoo W, Nilganuwong S, Aksaranugraha S, et al. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Jun;15(6):605–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2007.02.021>. Epub 2007 Apr 19.
10. Zheng W, Tang F, Li J, et al. Evaluation of efficacy and safety of diacerein in knee osteoarthritis in Chinese patients. *Chin Med Sci J*. 2006 Jun;21(2):75–80.
11. Sharma A, Rathod R, Baliga VP. An open prospective study on postmarketing evaluation of the efficacy and tolerability of diacerein in osteo-arthritis of the knee (DOK). *J Indian Med Assoc*. 2008 Jan;106(1):54–6, 58.
12. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al.; ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in oa of the hip. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2539–47. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200111\)44:11<2539::AID-ART434>3.0.CO;2-T](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::AID-ART434>3.0.CO;2-T)
13. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 10;2:CD005117. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005117.pub3>
14. Moore R, Moore O, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:374–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.107805>
15. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2005;64:669–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.028886>
16. PRAC recommends suspension of diacerein-containing medicines. Committee cites concerns over gastro-intestinal side effects and liver toxicity. 6 December 2013 EMA/679264/2013/rev.2. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diacerein/European_Commission_final_decision/WC500173144.pdf
17. Vial T, Mille R, Bory RM, Evreux JC. Acute hepatitis associated with ingestion of diacerein. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21(10):795–6.
18. Renan X, Lepage M, Connan D, et al. Case report of fatal hepatitis from diacerein. *Therapie*. 2001 Mar-Apr;56(2):190–1.
19. Bronstein A, Spyker D, Cantilena L, et al.

О Б З О Р Ы

2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Poison Data System (NPDS). *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45:815–917. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/15563650701754763>.

20. Каратеев АЕ. Применение лактулозы для коррекции нарушений стула у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2008;(6):69–73. [Karateev AE. Lactulose administration for correction of stool disturbances in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(6):69–73. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-493>.

21. Restrictions to the use of diacerein-containing medicines. Restrictions intended to limit risks of severe diarrhoea and effects on the liver. 4 September 2014

EMA/544268/2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diacerein/European_Commission_final_decision/WC500173144.pdf

22. Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Салихов ИГ, Васильев АГ. Оценка эффективности и безопасности препарата артрокер (дицерени) у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Современное искусство медицины. Доступ по ссылке: http://art-medicine.ru/articles/klinicheskij_razdel/41/. [Lapshina SA, Myasoutova LI, Salikhov IG, Vasil'ev AG. The efficacy and safety of artroker (diacerein) in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennoe iskucstvo meditsiny*. Available from: http://art-medicine.ru/articles/klinicheskij_razdel/41/

23. Заигрова НК. Оценка эффективности препарата Артрокер® при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревма-

тология. 2013;(4):23–5. [Zaigrova NK. Evaluation of the efficacy of Arthrocare® for knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;(4):23–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2434>.

24. Стародубцева ИА, Васильева ЛВ, Никитин АВ. Терапевтический подход с использованием препарата артрокер в лечении вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом. Клиническая геронтология. 2013;19(5–6):49–51. [Starodubtseva IA, Vasil'eva LV, Nikitin AV. The therapeutic approach using artroker drug in the treatment of secondary osteoarthritis patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2013;19(5–6):49–51. (In Russ.)]

Клиническая геронтология. 2013;19(5–6):49–51. [Starodubtseva IA, Vasil'eva LV, Nikitin AV. The therapeutic approach using artroker drug in the treatment of secondary osteoarthritis patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2013;19(5–6):49–51. (In Russ.)]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.