

Артродарин — новый препарат для патогенетической терапии остеоартроза

*Р.М. Балабанова, А.К. Каптаева
НИИ ревматологии РАМН, Москва*

Остеоартроз (ОА) является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, особенно у лиц старшей возрастной группы.

С современных позиций ОА рассматривается как гетерогенная группа заболеваний, имеющих различную этиологию, но сходные биологические, морфологические и клинические черты.

Патологический процесс при ОА затрагивает не только хрящ, но и субхондральную кость, связки, капсулу сустава, а также периартикулярные мышцы, синовиальную оболочку, в которой развивается основной воспалительный процесс, приводящий к нарушению структуры хряща, образованию вначале поверхностных его повреждений, а затем глубоких трещин, формированию остеофитов, нарушению конгруэнтности суставных поверхностей. Следствием этих процессов является боль, нарушение функции сустава, ухудшение качества жизни пациентов вплоть до потери трудоспособности и инвалидизации [1, 2].

Диагноз ОА, несмотря на технический прогресс и внедрение в медицинскую практику сонографии суставов, компьютерной томографии, магнитно-резонансной техники, часто ставится на поздних сроках болезни из-за отсутствия болевого синдрома, который является основной причиной обращаемости больного к врачу.

Лечение ОА должно быть комбинированным, включающим как фармакологические, так и нефармакологические методы (информирование пациента о заболевании, обучение его специфическим упражнениям для суставов, необходимости снижения массы тела, ношения ортезов и др.) [3].

Фармакологические методы основаны на симптоматическом воздействии на клинические проявления болезни, среди которых ведущее место занимает боль, для купирования которой назначают либо простые анальгетики — парацетамол (ацетаминофен), либо нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые наряду с анальгетическим эффектом обладают сильным противовоспалительным действием. Однако прием НПВП, особенно длительный, у пожилых больных может вызвать серьезные побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Поэтому при назначении

НПВП необходимо учитывать соотношение “польза/риск”.

Изучение патогенеза ОА, особенно роли хондроцитов, матричной структуры хряща, функции субхондральной кости, способствовало разработке и внедрению в практику группы медикаментов, классифицирующихся как симптоматические препараты медленного действия для лечения ОА (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA). К ним относятся как монопрепараты хондроитина — или глюкозаминсульфата, так и их комбинированные формы [3].

Достижения генной и молекулярной технологии способствовали более глубокому пониманию цепи последовательных процессов, характерных для патогенеза ОА, и благодаря этому намечены основные точки приложения патогенетической терапии, направленной, в частности, против основных медиаторов воспаления.

Практически всеми признано, что воспаление синовиальной оболочки играет ведущую роль в катаболизме хряща с выделением продуктов его деградации в синовиальную жидкость.

Любое нарушение гомеостаза активирует систему защиты организма — клетки моноцит/макрофагальной системы, передающие сигнал Т и В лимфоцитам с последующей гиперпродукцией ими провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6) и других, избыточная продукция которых способствует деградации хряща и ремоделированию субхондральной кости [5]. Экспрессия рецепторов для ИЛ-1 на хондроцитах при ОА повышает их чувствительность к этому цитокину. ИЛ-1 способствует гиперпродукции матричных металлопротеиназ (ММП) — агрессивных факторов деградации хряща и кости, кроме того ИЛ-1 снижает экспрессию ферментов, подавляющих активность ММП, в частности, тканевого ингибитора ММП (ТИМП).

В последние годы в патогенезе ОА особое внимание обращено именно на ИЛ-1, играющий важную роль в патогенезе заболевания. Механизм действия ИЛ-1 при ОА многокомпонентный. Он обладает способностью влиять на плазминоген, приводя к его превращению в активный плазмин, который, в свою очередь, переводит неактивные про-ММП в активную форму, усиливая таким образом деградацию внеклеточного матрикса. Катаболическое действие ИЛ-1 проявляется в его способности стимулировать выработку хондроцитами и синовиоцитами оксида азота (NO), способного повреждать внеклеточный матрикс. Кроме того,

оксид азота, снижая концентрацию антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1ra), активирует ИЛ-1 [5].

Действие NO проявляется в процессах апоптоза хондроцитов, который в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых лиц. ИЛ-1 β повышает экскрецию кальция, активирует остеобласты, что снижает интенсивность формирования костной ткани. Снижение под его влиянием концентрации остеокальцина приводит к разрушению субхондральной кости. Вышеизложенное свидетельствует о многообразии патофизиологического воздействия провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-1, на катаболизм хряща, субхондральной кости, что выдвигает его на роль мишени в терапевтической стратегии ОА.

Ингибирующим действием на выработку и активность ИЛ-1 обладает препарат диацереин, зарегистрированный в РФ под торговой маркой Артродарин. Диацереин является ацетилированной формой реина.

При пероральном приеме диацереин хорошо адсорбируется с последующим деацетилированием и превращением в активный метаболит – реин. Пиковая концентрация реина в плазме достигается к 15–30 мин. Реин почти полностью связывается с белками плазмы (>90%). У здоровых лиц период полувыведения реина составляет 4,2 часа после приема первых 50 мг и возрастает до 7,5 часов после девятого приема препарата через каждые 12 часов. Оптимальной терапевтической дозой для взрослого человека является 50 мг дважды в день.

Выводится реин из организма преимущественно почками: 20% в неизменном виде, 60% – в виде глюкуронида и 20% – сульфатированной формы. У здоровых добровольцев фармакокинетика диацереина не меняется после повторных приемов 25 мг или 75 мг дважды в день по сравнению с однократным приемом 50 мг. Уменьшение суточной дозы необходимо лишь при тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина 10–30 мл/мин). При одновременном приеме диацереина с пищей его абсорбция возрастает на ~24%, поэтому рекомендуется принимать препарат с пищей.

Основное патогенетическое действие диацереина и его активного метаболита реина при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ-1, что было подтверждено исследованиями на культуре мышечных макрофагов брюшины, культуре клеток синовиальной оболочки хондроцитов больных ОА [6,7]. Кроме того, диацереин и реин уменьшают число ИЛ-1 рецепторов на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию ИЛ-1. Диацереин и его метаболит опосредованно повышают концентрацию ИЛ-1ra, что способствует блокаде «нисходящего сигнального пути».

На эксплантатах хряща больных ОА было показано, что диацереин и реин способны снизить синтез ИЛ-1 конвертирующего фермента (ИКФ) в поверхностных и глубоких зонах хряща на 35% и 45%

соответственно [8]. Внутриклеточно реин блокирует активацию и транслокацию NF κ B в ядро, снижая таким образом экспрессию NF κ B-зависимых генов, включая гены, ответственные за продукцию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), NO и ММП [9], способствующих усиленному разрушению компонентов хрящевого матрикса [10]. Реин способен блокировать «восходящий путь» сигнализации киназ – MEK/ERK, особенно в условиях гипоксии хондроцитов [11].

Диацереин ингибирует фактор транскрипции активаторного протеина (АП-1), участвующего в экспрессии коллагеназы (ММП-1) [12].

Как указывалось выше, в процессах деградация хряща большая роль отводится NO, который активирует ММП, стимулирует апоптоз хондроцитов, снижает выработку ИЛ-1ra [13,14]. Диацереин и реин снижают образование NO более чем на 80% в эксплантатах хряща больных ОА и в культуре клеток хондроцитов, а также ИЛ-1 β -индуцированное образование iNOS [13,15].

На хрящевых эксплантатах собак с экспериментальным ОА было показано, что диацереин и реин значительно снижали уровень фрагментации ДНК хондроцитов и их гибели, т.е. предотвращали апоптоз не только хондроцитов, но и синовиоцитов [13, 10, 16].

Исследованиями М. Voitin и соавт. [17] показано, что даже краткосрочная инкубация кроличьих хрящевых хондроцитов с диацереином приводила к значительному подавлению синтеза ИЛ-1-индуцированной коллагеназы, т.е. позитивно влияя на процессы деградация хряща. Аналогичные результаты получены Т.Ф. Cruz, который также выявил ингибирующее влияние диацереина на ИЛ-1-опосредованную активность фактора транскрипции AP-1, необходимого для экспрессии коллагеназы [18].

Диацереин и реин снижают (на 64% и 55% соответственно) ИЛ-1-индуцированный синтез стромелизина-1 (ММП-3), ответственного за деградацию протеогликана в хондроцитах больных ОА [7, 19].

Антикатаболическое действие диацереина и реина обусловлено их способностью повышать образование ТИМП в хондроцитах человека и таким образом снижать продукцию и экспрессию ММП-3 [20], а также синтез β -глюкуронидазы, эластазы, миелопероксидазы, вызывающих деградацию хряща [21, 22], и урокиназы [24].

Противовоспалительное действие диацереина обусловлено его способностью ингибировать активность полиморфноядерных лейкоцитов и таким образом снижать выработку ими высокорективных супероксидных ионов [24], предотвращая «кислородный взрыв». Этот эффект подтвержден снижением объема выпота в суставах на модели ОА у собак [28].

У крыс с каррагениновым, зимозановым или декстрановым отеком диацереин значительно уменьшал отек лап [25].

Проанаболическое влияние диацереина на хрящ проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста: ТФРβ-1 и ТФРβ-2, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликан и коллаген [26], что приводит к восстановлению хряща. Выявлена также его позитивное действие на синтез гиалуроната синовиальными клетками.

Антицитокиновое действие диацереина подтверждено и в отношении ИЛ-6 [27].

Структурно-модифицирующий эффект препарата показан на различных моделях ОА у животных [25, 28].

Представляет интерес влияние диацереина на состояние минеральной плотности костной ткани, изученное на модели овариоэктомированных крыс, у которых препарат снижал уровень щелочной фосфатазы и гидроксипролина мочи [29].

К настоящему времени выполнено большое число работ, подтвердивших клиническую эффективность диацереина.

При приеме диацереина 50 мг дважды в сутки в течение месяца у больных ОА в синовиальной жидкости определяли его метаболит реин в концентрации 2,2 мкг/мл. У пациентов с исходно повышенным уровнем ИЛ-1 в синовиальной жидкости через месяц приема диацереина в суточной дозе 100 мг отмечено значительное снижение этого цитокина [29].

Для определения оптимальной терапевтической дозы диацереина было проведено рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (РДСПКИ) на 484 больных гонартрозом, которые получали диацереин в трех дозах: 50 мг, 100 мг или 150 мг в день в течение 16 нед. Все три дозы имели преимущество над плацебо по клиническим параметрам: боль, индекс WOMAC [30], но побочные явления (частый стул) развивались чаще при приеме 150 мг диацереина. Оптимальной суточной дозой признано 100 мг диацереина.

При сравнении диацереина (100 мг) с теноксикамом (20 мг) в рандомизированном двойном слепом двухмесячном исследовании на 286 больных коксартрозом препараты оказали сходный анальгетический эффект и вызывали улучшение функции суставов, однако эффект на теноксикаме отмечался на две недели раньше. Более эффективной оказалась комбинация двух препаратов [31].

Важным фактором является наличие у диацереина эффекта «последствия», что было показано в РДСПКИ [32]. В течение полугода 183 пациента с гонартрозом и коксартрозом получали диацереин 100 мг/сут или плацебо, а также в течение первых двух месяцев — диклофенак 100 мг/сут для компенсации задержки эффекта диацереина. С 3 по 8 месяцы НПВП назначались лишь при необходимости, и это учитывалось при оценке эффекта. На 4 и 6 месяцах лечения боль по ВАШ была достоверно ниже

при приеме диацереина, чем плацебо. Это различие сохранилось и на 8 месяце, что свидетельствует об эффекте диацереина даже после прекращения его приема. Число больных с улучшением более чем на 30% составило 41% на диацереине и 24,7% — на плацебо. В основной группе было на 26,6% меньше пациентов, нуждавшихся в приеме НПВП, как и число больных с обострением ОА.

Из-за побочных явлений прекратили прием диацереина 15% больных (диарея, гастралгии). Сходные результаты получены в РДСПКИ и другими исследованиями. В одном из них больные с гонартрозом получали 100 мг диацереина/сут или пироксикам 20 мг/сут в течение 16 недель, в последующие 8 недель больные находились без терапии. Полученный анальгетический эффект к концу лечения сохранялся в течение еще 2 месяцев у больных, леченных диацереином, и отсутствовал у получавших пироксикам. Различия проявились не только по выраженности боли (WOMAC), но и улучшению функционирования суставов, уменьшению боли при пальпации, снижению количества дополнительного приема парацетамола. Число респондентов было сходным к 16 неделе терапии, но через 8 недель после прекращения лечения число ответчиков было вдвое больше в группе больных, леченных диацереином (78% и 43% соответственно) [33].

В другом РДПКИ [36] на 223 больных гонартрозом сравнили эффект диацереина 100 мг/сут и диклофенака 50 мг/сут на протяжении 3 месяцев с последующим 2 месячным периодом без терапии. Уменьшение боли при ходьбе (ВАШ) было близким в обеих группах через 3 месяца, но после прекращения терапии эффект сохранялся у леченных диацереином и значительно снизился (усиление боли) у больных, получивших диклофенак. Снижение объема выпота в суставах было отмечено в обеих группах [34].

Более длительный (3 месяца) период «последствия» диацереина отметили на группе больных гонартрозом (168 чел.) в сравнении с эффектом плацебо в РДСКИ [37]. 3 месячное лечение диацереином значительно улучшило показатели по всем параметрам WOMAC, причем с 12 недели общая оценка эффективности была в пользу диацереина.

Метанализ 21 РКИ по эффективности и безопасности диацереина у 2637 больных с гонартрозом и коксартрозом, в 9 из которых контролем служило плацебо, в 12 — НПВП, провели В. F. Leeb, В. Rintelen [36]. В конце лечения диацереином уменьшение выраженности боли было более значительным, чем при НПВП. В конце периода без лечения эффект диацереина также превосходил плацебо и НПВП при оценке боли и физического функционирования и по значительно меньшей потребности в приеме анальгетиков. Рейтинг диацереина по побочным явлениям был сходным с НПВП, хотя на последних побочных явления были более тяжелыми.

Особое значение имеет исследование

ESCHODIAN по изучению структурно-модифицирующего действия диацереина, проведенное на 507 пациентах с первичным коксартрозом (РМДСПКИ). Способность диацереина замедлять прогрессирующее сужение ширины суставной щели в тазобедренном суставе оценивали на протяжении 3 лет [37]. Рентгенографию суставов для оценки ширины суставной щели проводили до начала исследования, а затем ежегодно. К концу 3 года из 255 больных, получавших диацереин, 49% прекратили лечение, в группе плацебо из 252 – 45%: из-за побочных явлений 25% на диацереине и 12% на плацебо; из-за недостаточного эффекта 7% и 14% соответственно. Три контрольных рентгенологических обследования прошли 269 пациентов. Рентгенологическая прогрессия сужения суставной щели не менее чем на 0,5 мм была реже и проявлялась в более поздние сроки при лечении диацереином, чем плацебо.

Средняя прогрессия сужения суставной щели была стабильной в группе плацебо (0,19 мм/год), в отличие от леченных диацереином, у которых по мере увеличения длительности приема препарата отмечено замедление сужения суставной щели: в первый год – 0,18 мм, во второй – 0,14 мм, в третий – 0,13 мм.

Протективное действие на хрящ составило 32% на диацереине по сравнению с плацебо. Необходимость в тотальном протезировании тазобедренного сустава составила в период лечения и через 3 месяца после завершения лечения – 14,5% в группе диацереина и 19,8% на плацебо.

РДСПК исследование провели К. Pavelka и соавт., в которое вошли 168 больных с II–III стадией первичного гонартроза с выраженностью боли по ВАШ ≥ 40 мм, длившаяся не менее 15 дней за

ЛИТЕРАТУРА

1. Rogers R., Shepstone L., Dieppe F. Is osteoarthritis a systemic disorder? *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, 452-7
2. Dequeker I., Luyten F.P. The history of osteoarthritis-osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67(1), 5-10
3. Алексеева Л.И. Остеоартроз. В кн. *Ревматология. Нац. руководство. М.*, 2008, 573–89
4. Van de Loo F.A., Joosten L.A., van Lent P.L. et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan-induced arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38(2), 164-72
5. Pelletier J.P., Mineau F., Ranger P. et al. The increased synthesis of inducible nitric oxide Inhibits IL-1ra synthesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritis cartilage degradation. *Osteoarthr. Cart.*, 1996, 4(1), 77-84
6. Martel-Pelletier J., Mineau F., Jolicoeur F.C. et al. In vitro effects of Diacerhein and Rhein on IL-1 and TNF- α system in human osteoarthritis synovium and chondrocytes. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 753-62
7. Yaron M., Shirazi I., Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of Diacerhein and Rhein in human osteoarthritis synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthr. Cart.*, 1999, 7(3), 272-80
8. Moldovan F., Jolicoeur F.C., Martel-Pelletier J. Diacerhein and Rhein reduce the ICE-induced IL-1 β and IL-18 activation in human osteoarthritis cartilage. *Osteoarthr. Cart.*, 2000, 8, 186-96
9. Mendes A.F., Caramona M.M., de Carvalho A.P. et al. Diacerhein and Rhein prevent interleukin-1 β -induced nuclear factor-kappaB activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappaB- α . *Pharmacol. Toxicol.*, 2002, 91, 22-8
10. Mengshol L.A., Vincenti M.P., Coon C. et al. Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expressions in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor-kappa B: Differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43(4), 801-11

месяц, предшествующий включению в исследование без приема НПВП. Закончили 3 месячный прием диацереина и наблюдались затем в течение такого же периода 152 пациента. Ко второму месяцу лечения был получен выраженный анальгетический эффект, который оставался стабильным даже после прекращения терапии. Через 3 месяца лечения снижение боли составило 21,6 мм на диацереине и 9,4 мм на плацебо. Через 6 месяцев – 22,5 мм и 9,3 мм соответственно [35].

Что касается безопасности диацереина, то среди побочных явлений встречались частый жидкий стул и гастралгии, которые в большинстве случаев прекращались по мере продолжения лечения. У небольшого числа пациентов отмечалась более темная окраска мочи, что не имело клинического значения. Изменений лабораторных показателей, оценивающих функцию почек и печени, не было зарегистрировано.

Заключение

Серия проведенных исследований показала, что диацереин является достаточно эффективным препаратом при лечении остеоартроза, что проявляется снижением выраженности боли и улучшением функции суставов.

Клинический эффект проявляется со 2–4 недели терапии и сохраняется в течение 1–3 месяцев после прекращения приема препарата, что позитивно отличает его от НПВП. Вероятно, препарат обладает структурно-модифицирующим действием, что требует дальнейшего подтверждения. Диацереин хорошо переносится, среди побочных эффектов наиболее частым является диарея легкой или умеренной степени выраженности, не требующая отмены терапии.

11. Martin G., Bogdanowicz P., Domagala F. et al. Rhein inhibits interleukin-1 β -induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF- κ B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis. *Inflammation*, 2003, 27(4), 233-46
12. Lin S., Li JJ, Fujii M., Hou D.X. Rhein inhibits TPA-induced activator protein-1 activation and cell transformation by blocking the JNK-dependent pathway. *Int. J. Oncol.*, 2003, 22(4), 829-33
13. Lovanovic D.V., Mineau F., Notoya K. et al. Nitric oxide induced cell death in human osteoarthritis synoviocytes is mediated by tyrosine kinase activation and hydrogen peroxide and /or superoxide formation. *J. Rheumatol.*, 2002, 29 (10), 2165-75
14. Murell G.A., Jang D., Williams R.J. Nitric oxide activates metalloprotease enzymes in osteoarthritis cartilage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, 2, 199-206
15. Pelletier J.P, Mineau F., Fernandes J.S. et al. Diacerhein and Rhein reduce the IL-1 β stimulated inducible nitric oxide synthase level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritis chondrocytes. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 2417-24
16. Pelletier J.P, Mineau F., Boileau C. et al. Diacerhein reduces the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritis cartilage at the same time that it inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003, 21(2), 171-7
17. Boitin M., Redini F., Loyau G. et al. Effect of Diacerhein (ART 50) on matrix synthesis and collagenase secretion by cultured rabbit joint chondrocytes. *Rev. Rheum. (Ed. Fr.)*, 1993, 60 (6 bis), 68S-76S
18. Cruz T.F., Tang J., Pronost S. et al. Mecanismes moléculaires impliqués dans l'inhibition de l'expression de la collagénase par Diacerhein. *Rev. Prat. (Paris)*, 1996, 46 (suppl. 6), S15-S19
19. Dozin B., Malpeli M., Camardella I. et al. Response of young, aged and human osteoarthritis articular chondrocytes to inflammatory cytokines: molecular and cellular aspects. *Matrix. Biol.*, 2002, 21(5), 449-59
20. Sanchez C., Mathy-Hartert M., Deberg M.A. et al. Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads. *Biochem. Pharmacol.*, 2003, 65 (3), 377-88
21. Frude Saleh T.S., Batista Calixto J., Santos Medeiros Y. Effects of anti-inflammatory drugs upon nitrate and myeloperoxidase levels in the mouse pleurisy induced by carrageenan. *Peptides*, 1999, 20, 949-56
22. Raimondi L., Banchelli Soldaini G., Buffoni F. Rhein and derivatives in vitro studies on their capacity to inhibit certain proteases. *Pharm. Res. Comm.*, 1982, 14, 103-12
23. Del Rosso M., Fibbi G., Magnelli L. et al. Modulation of urokinase receptors on human synovial cells and osteoarthritic chondrocytes by diacetylrhein. *Int. J. Tiss. React.*, 1990, 12(2), 91-100
24. Schungen R.N., Gianetti B.M., van de Leur E. et al. Effect of diacetylrhein on the phagocytosis of polymorphonuclear leucocytes and its influence on the biosynthesis of hyaluronate in synovial cells. *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 1988, 38(1), 744-48
25. Tamura T., Shirai T., Kosaka N. et al. Pharmacological studies of Diacerhein in animal models of inflammation, arthritis and bone resorption. *Eur. J. Pharm.*, 2002, 448(1), 81-7
26. Felisaz N., Boumediene K., Ghayor C. et al. Stimulating effect of Diacerhein on TGF- β 1 and b2 expression in articular chondrocytes cultured with and without IL-1. *Osteoarthr. Cart.*, 1999, 7, 255-64
27. Pelletier J.P, Dibattista J.A., Roughley P. et al. Cytokines and inflammation in cartilage degradation. *Rheum. Dis. Clin. Norht. Am.*, 1993, 19, 548-68
28. Brandt K.D., Manthey-Hartert M., Deberg M.A. et al. Effect of diacetylrhein in an accelerated canine model of osteoarthritis. *Osteoarthr. Cart.*, 1997, 5, 438-49
29. Mitheu P., IL-1. Son rôle, son dosage, ses difficultés dans l'ostéarthrose. Résultat d'une étude pilote avec Diacerhein dans l'ostéarthrose. *Rev. Prat.*, 1999, Suppl 13, S15-18
30. Pelletier J.P, Yaron M., Haraoui B. Efficacy and safety of Diacerhein in osteoarthritis of the knee. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43(10), 2339-48
31. Nguyen M., Dougades M., Berdah L. et al. Diacerhein in the treatment of hip osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 1994, 37(4), 529-36.
32. Lequesne M., Berdah L., Gurentes I. Efficacy and tolerability of Diacerhein in the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Rev. Prat.*, 1998, 48 (suppl. 17), S31-5
33. Louthrenoo W., Nilganuwong S., Aksaranugraha S. et al. Efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee. A randomized, multicentre, double-blind, piroxicam-controlled, parallel-group, phase III study. *Abstr. APLAR 2004, Jeju, Korea*, P186
34. Tang F.L., Wu D.H., Lu Z.G. et al. Efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee. *Abstract presented at APLAR 2004, Jeju, Korea*, P185
35. Pavelka K., Olejarova M., Rovensky J. Randomized, placebo-controlled Study of Diacerhein in painful osteoarthritis of the knee- assessment of carry-over effect. *Ann. Rheum Dis.*, 2005, 64 (suppl III), 483
36. Leeb B.F., Rintelen B. Systematic meta-analysis trials with Diacerhein in osteoarthritis. *Osteoarthr. Cart.*, 2005, 13 (suppl A), S68
37. Dougades M., Nguyen M., Berdah L. et al. for the ECHODIAN Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. *ECHODIAN, a three-year, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum.*, 2001, 44(11), 2539-47