

Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач

Профессор А.В. Наумов^{1,2}, к.м.н. Н.О. Ховасова¹

¹ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

² Российская академия естествознания, Москва

Для цитирования. Наумов А.В., Ховасова Н.О. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач // РМЖ. 2016. № 3. С. 197–202.

Последнее десятилетие значительно расширило наш взгляд на клиническую проблему остеоартрита (ОА).

Многолетние дебаты о происхождении заболевания закончились уверенной победой теории медленно прогрессирующего воспаления в тканях сустава в совокупности с субхондральной резорбцией, что и определяет клиническое прогрессирование ОА (рис. 1).

Большие эпидемиологические и наблюдательные исследования последних лет продемонстрировали крайне низкий процент (не более 50%) больных с успешным лечением болевого синдрома при ОА.

Традиционная клиническая практика ограничивает протокол врачебных интервенций лишь назначением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и не более пятой части больных назначают симптоматические медленнодействующие средства.

Важной стратегической ошибкой ведения больных с ОА является неиспользование немедикаментозных методов лечения. В то же время анализ метаданных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)

демонстрирует самый высокий уровень доказательности и рекомендательности с максимальным клиническим эффектом среди всех медикаментозных и немедикаментозных средств именно у лечебных регулярных физических упражнений.

Следует отметить, что парацетамол, рекомендованный в качестве обезболивающего средства первой линии при ОА большинством современных международных рекомендаций, в РФ назначается довольно редко или в дозах менее рекомендованных (боль при ОА требует назначения парацетамола в дозе 2–4 г в сутки).

Увеличение контингента пациентов с сосудистой коморбидностью требует пересмотра регламента назначения НПВП в данной группе.

Большинство экспертов РФ, в соответствии с «Клиническими рекомендациями Консенсуса экспертов РФ по ведению ОА с коморбидностью» (2015), указывают, что назначение НПВП всегда сопровождается повышением общего сосудистого риска, а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются относительными противопоказаниями к НПВП.

Недавно опубликованная работа, оценивающая целый ряд качественных РКИ, выделила категории больных с абсолютными противопоказаниями к НПВП, т. е. состояниями, при которых данная группа средств резко увеличивает кардиоваскулярный риск. Это касается следующих ситуаций:

1. Больные, перенесшие аортокоронарное шунтирование (АКШ), стентирование или другие чрескожные коронарные вмешательства, реконструктивные операции на сонных, мозговых и позвоночных артериях – противопоказание к приему НПВП на протяжении всей жизни.

2. Больные с фибрилляцией предсердий.

3. Больные с дестабилизированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

4. Совместное применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, а также в сочетании с прямыми оральными антикоагулянтами.

5. Прием прямых оральные антикоагулянтов.

Риск тромбэмболических осложнений при приеме НПВП значительно превышает положительные эффекты. И если большинство заболеваний сердечно-сосудистой системы не являются абсолютными противопоказаниями для назначения НПВП, то вышеуказанные обстоятельства требуют **полного запрета** в терапии препаратов этой группы.

Решение практической задачи адекватного обезболивания пациентов с ОА и сосудистой коморбидностью заключается в назначении пациентам комбинированной стратегии, включающей:

- местные формы НПВП;
- местные формы лидокаина;
- немедикаментозные интервенции;

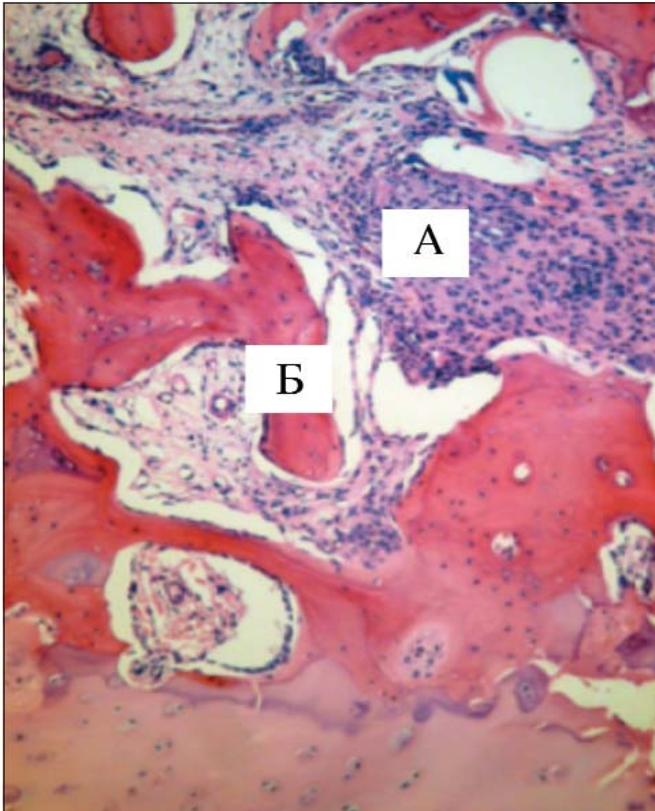


Рис. 1. Гистология тазобедренного сустава (после тотального эндопротезирования в связи с тяжелым ОА у больного с сосудистой коморбидностью).

А – воспаление хряща; Б – субхондральная резорбция

- коррекцию нейропатического и психогенного компонента боли;
- на фоне длительного приема симптоматических медленнодействующих препаратов;
- при необходимости назначение парацетамола (доза определяется потребностью пациента в интервале 1–4 г в сутки).

Наиболее ответственным аспектом комплексной фармакотерапии является выбор симптоматических медленнодействующих препаратов. Сегодня на отечественном рынке доступны следующие средства данной группы: диацереин, хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина гидрохлорид в комбинации с ХС, глюкозамина сульфат, неомыляемые соединения авокадо и сои.

В аспекте терапии, альтернативной НПВП, следует рассмотреть диацереин (Диафлекс), зарегистрированный в РФ как препарат указанной группы.

В то же время доказанным эффектом диацереина, отличающим его от других представителей нестероидных препаратов, является ингибирование синтеза интерлейкина (ИЛ) -1.

Важным клиническим обстоятельством для диацереина можно считать его оптимальный профиль безопасности и отсутствие значимого влияния на синтез простагландинов, что отменяет риск таких побочных эффектов, как НПВП-гастропатия и тромбообразование.

Логичным представляется вопрос, как без блокады синтеза простагландинов (ЦОГ-опосредованной) препарат обладает обезболивающим действием и может быть отнесен к классу НПВП?

Исследование последних лет выявили способность диацереина снижать ноцицепцию в поврежденной ткани (рис. 2) и ИЛ-зависимый синтез нейромедиаторов в дорзальном роге спинного мозга, где болевой импульс передается с первичных на вторичные волокна, тем самым удлиняя нейротрансмиссию и таким образом снижая интенсивность болевых ощущений.

Итак, НПВП снижают ноцицептивный ответ посредством блокады синтеза простагландинов в ферментах циклооксигеназы, а диацереин снижает ноцицептивный ответ посредством ингибции синтеза провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β). Отсутствие эффекта в отношении простагландинов обеспечивает безопасность данного лекарственного препарата.

Диацереин, пожалуй, является препаратом с самой большой историей РКИ; так, метаданные 505 РКИ, представленные J. Kongtharvonskul в 2015 г., демонстрируют сопоставимый эффект диацереина с НПВП и значимое превосходство над плацебо (рис. 3) [2].

Интересные сведения получены в исследовании A. Torina et al. (2015), где были продемонстрированы системные эффекты диацереина. Так, на экспериментальных животных было установлено достоверное регрессирование ремоделирования миокарда левого желудочка после острого инфаркта миокарда (рис. 4) [3].

Данные результаты были обоснованы системным снижением синтеза провоспалительных цитокинов на

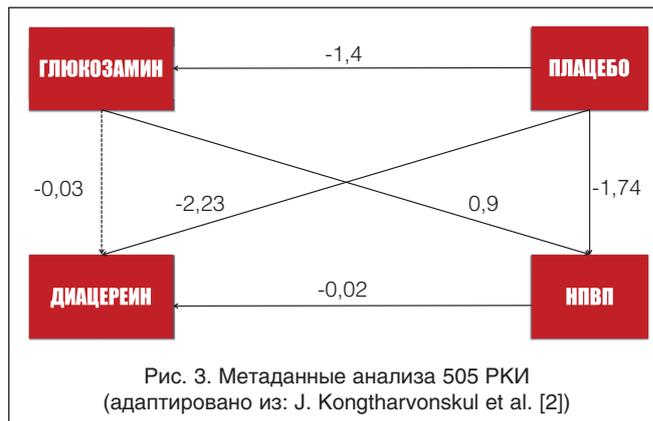


Рис. 3. Метаданные анализа 505 РКИ (адаптировано из: J. Kongtharvonskul et al. [2])



Рис. 4. Регресс ремоделирования миокарда левого желудочка после острого инфаркта миокарда (экспериментальные животные) на фоне введения диацереина (адаптировано из: A. Torina et al. [3])

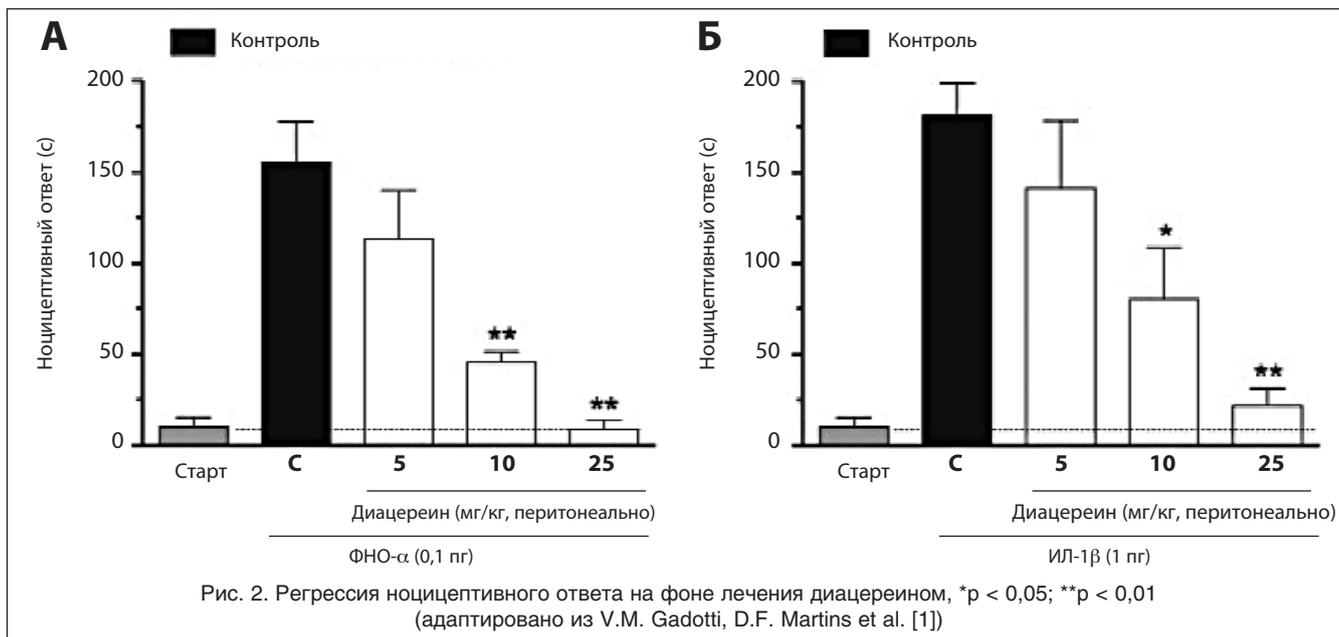


Рис. 2. Регрессия ноцицептивного ответа на фоне лечения диацереином, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (адаптировано из V.M. Gadotti, D.F. Martins et al. [1])

фоне применения диацереина. В работе было показано снижение экспрессии генов провоспалительных медиаторов (рис. 5).

Таким образом, установлена способность диацереина снижать экспрессию генов провоспалительных медиаторов, что не только уменьшает интенсивность болевого синдрома при ОА, но и оказывает ряд дополнительных положительных эффектов, связанных с уменьшением уровня системного воспаления, что важно у коморбидных больных.

В нашей клинике мы провели клиническое исследование эффективности, безопасности и дополнительных преимуществ диацереина – Диафлекс (Rompharm Company) у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью, при наличии абсолютных противопоказаний к назначению НПВП.

Материал и методы исследования

Проведен скрининг 187 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической болью вследствие ОА.

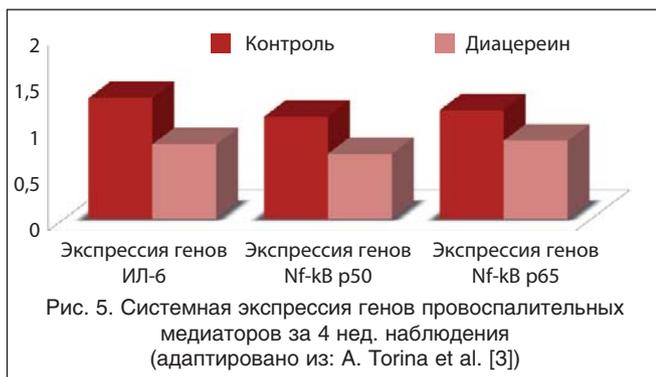
Критерии включения: ИБС (постинфарктный кардиосклероз, мерцательная аритмия, стенокардия напряжения, состояние после оперативных пособий на коронарных сосудах) в сочетании с хронической болью вследствие ОА, интенсивность боли по 100-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) более 40 баллов, прием комбинированной антиагрегантной терапии, в т. ч. прямых оральных антикоагулянтов.

Критерии исключения: тяжелое состояние больных, острые осложнения ИБС в течение последних 2-х мес., ИМТ > 35 кг/м², онкологические заболевания, болезни крови, коллагенозы, лихорадка, антибиотик-ассоциированная диарея, частые эпизоды диареи вследствие патологии поджелудочной железы, ХСН IV класса по NYHA, когнитивные нарушения тяжелой степени (анализ MMSE).

В исследование включены 60 больных с сочетанием разных форм ИБС с ОА, клиническим проявлением которого была хроническая боль. Все пациенты имели противопоказания к назначению НПВП (прием оральных антикоагулянтов, перенесенное АКШ и прием двойной антиагрегантной терапии).

Больные были рандомизированы на две сопоставимые группы. В 1-ю группу включены 30 больных, средний возраст которых составил 72,3±8,5 года, среди них 10 (33,3%) мужчин. В качестве базисной противовоспалительной терапии больным был рекомендован Диафлекс в дозе 100 мг в сутки (по 50 мг в 2 приема). При недостаточном обезболивании больным назначался дополнительный прием парацетамола в титруемой дозе от 1 до 4 г в сутки (2–8 таблеток).

Во 2-ю группу включены 30 больных, средний возраст которых составил 71,6±9,3 года, среди них



10 (33,3%) мужчин. В качестве обезболивания больным был рекомендован парацетамол в титруемой дозе от 1 до 4 г в сутки (2–8 таблеток).

Кроме того, всем больным в группах были назначены местные формы НПВП (кетопрофен или диклофенак гель), пластырь с лидокаином на болезненные суставы. Проводилась индивидуальная консультация со специалистом лечебной физкультуры с определением допустимого уровня лечебной физической нагрузки.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Всем больным 1-й группы проводилось исследование гормонов щитовидной железы методом иммуноферментного анализа (ИФА). Референсные величины: тиреотропный гормон (ТТГ) – 0,35–5 мМЕ/мл; Т₃ – 1,0–2,8 нмоль/л; Т₄ – 53–158 нмоль/л.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатели	1-я группа, n=30	2-я группа, n=30
Возраст, годы	72,3±8,5	71,6±9,3
Пол	мужчины	10
	женщины	20
ИМТ, кг/м ²	30,75±1,3	29,2±2,1
Различные формы ИБС*	100 %	
Артериальная гипертензия	100 %	
Постоянная форма фибрилляции предсердий	18 (60%)	16 (53,3%)
Перенесенное АКШ	10 (33,3%)	10 (33,3%)
Двойная антиагрегантная терапия (АСК+клопидогрел)	13 (43,3%)	13 (43,3%)
Получают ривароксабан	17	16
Сахарный диабет 2-го типа	12 (40%)	14 (46,7%)
ХСН 2-3 ФК по NYHA	16 (53,3%)	13 (43,3%)
Общий холестерин крови, ммоль/л	6,3±1,8	6,1±1,9
Коморбидная патология		
Хроническая ишемия головного мозга	15 (50%)	14 (46,7%)
ХОБЛ. Хронический обструктивный бронхит	4 (13,3%)	5 (16,7%)
Анемия	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Хроническая венозная недостаточность	7 (23,3%)	8 (26,7%)
Индекс коморбидности Чарльстон	7,2	6,7
* Постинфарктный кардиосклероз, мерцательная аритмия, стенокардия напряжения		

Таблица 2. Тяжесть ОА в группах

Показатели	1-я группа, n=30	2-я группа, n=30
Интенсивность боли по ВАШ (0–100)	74,5±11,4	69,7±12,8
WOMAC	боль	711,6±14,7
	функциональная недостаточность	643,7±19,8
	587,5±17,4	519,8±16,3
II стадия Kellgren – Lawrence	16	12
III стадия Kellgren – Lawrence	14	18
Локализация (коллено/т/б сустав/кость)	26/8/13	23/6/14

В 10 (33,3%) случаях уровень ТТГ превышал референсные значения, в 26 (86,7%) случаях уровень T_3 был ниже референсных значений. Средние значения ТТГ, T_3 , T_4 у больных 1-й группы составили 5,2 мМЕ/л, 0,72 нмоль/л, 120,3 нмоль/л соответственно.

На старте исследования тяжесть и интенсивность клинических симптомов ОА также была сопоставима по группам (табл. 2).

Контрольные визиты больных осуществлялись на 14, 30, 60 и 90-й дни терапии, при этом проводилось общемедицинское обследование больных, оценивалась интенсивность боли по ВАШ и анкете WOMAC, анализировалась потребность в приеме парацетамола, регистрировались побочные эффекты.

Особое внимание в исследовании уделялось влиянию диацереина на системный воспалительный ответ у пациентов с сосудистой коморбидностью. В начале и в конце исследования проводилось измерение концентрации С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ-1 β в сыворотке крови больных.

Концентрация сывороточного СРБ измерялась на анализаторе «А-25» (Biosystems, Испания). Исследование основано на изучении степени агглютинации частиц латекса, покрытых антителами к человеческому СРБ. Степень агглютинации частиц латекса пропорциональна концентрации СРБ и может быть измерена посредством турбидиметрии. Норма 0–5 мг/л.

Метод определения ИЛ-1 β основан на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к ИЛ-1 β . Коэффициент вариации результатов определения содержания ИЛ-1 β в одном и том же образце с использованием набора «Интерлейкин-1 β -ИФА-Бест» не превышает 8%. Отклонение от расчетной величины концентрации ИЛ-1 β в образцах биологических жидкостей человека и культуральных средах не превышает 10% в диапазоне концентраций 5–250 пг/мл.

На старте исследования и на 90-й день изучались показатели коагулограммы, холестеринового и углеводного обмена в биохимической лаборатории ГКБ № 50 Москвы.

Полученные результаты

В ходе исследования установлено, что пациенты 1-й группы принимали дополнительно парацетамол достоверно реже и в меньших дозах, чем пациенты 2-й группы (табл. 3).

Характеристики	1-я группа, n=30	2-я группа, n=30
Кол-во дней приема парацетамола с 14-го по 30-й день исследования*	7,6	14,5
Средняя доза парацетамола в сутки на 1 пациента в 1-й месяц, г	2,1 \pm 0,3	2,6 \pm 0,7
Кол-во дней приема парацетамола во 2-й месяц*	6,1	11,4
Средняя доза парацетамола в сутки на 1 пациента во 2-й месяц, г	1,5 \pm 0,7	2,3 \pm 0,3
Кол-во дней приема парацетамола в 3-й месяц*	4,2	9,7
Средняя доза парацетамола в сутки на 1 пациента в 3-й месяц, г	0,6 \pm 0,4	1,7 \pm 0,3

* Учитывали количество дней приема, даже если повторно рекомендовали одному и тому же больному

В сроки 60–90 дней исследования среди пациентов 1-й группы лишь 9 (30%) больным потребовалось дополнительное назначение парацетамола, против 14 (46,7%) больных во 2-й группе, при этом сроки приема также отличались – 4,2 и 9,7 дня соответственно. Доза парацетамола в 3-й месяц терапии среди пациентов 1-й группы составила 0,6 г в сутки, во 2-й группе – 1,7 г в сутки.

Анализ динамики интенсивности хронической боли выявил достоверную разницу в группах (рис. 6).

Как видно из рисунка 6, за первые 14 дней исследования нам удалось снизить интенсивность боли примерно одинаково в обеих группах. Однако, начиная с 30-го дня мы наблюдаем достоверное уменьшение интенсивности боли у пациентов только 1-й группы, тогда как во 2-й группе недостоверное снижение интенсивности боли отмечено в контрольных точках исследования. За весь срок исследования нам удалось снизить интенсивность боли на 79,8% в 1-й группе, и на 38,1% во 2-й ($p < 0,05$).

Анализ результатов по ВАШ демонстрирует схожий результат (рис. 7).

Достоверное, без межгрупповых отличий снижение интенсивности боли к 14-му дню исследования убедительно демонстрирует положительный результат комплексной терапии больных, с нацеленностью на полное нивелирование болевого синдрома у пациентов. С 14-го по 30-й день исследования 17 больных в 1-й группе и 22 больных во 2-й группе прекратили выполнять рекомендованный регулярный комплекс физических упражнений. В то же время 19 и 24 больных соответственно в 1-й и 2-й группе, прекратили использование местных форм обезболивающих средств. Вследствие этого к 30-му дню исследования у большинства пациентов обеих групп возросла интенсивность боли.

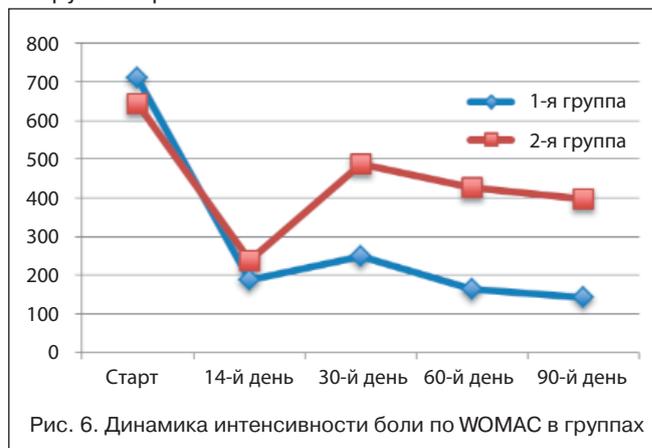


Рис. 6. Динамика интенсивности боли по WOMAC в группах

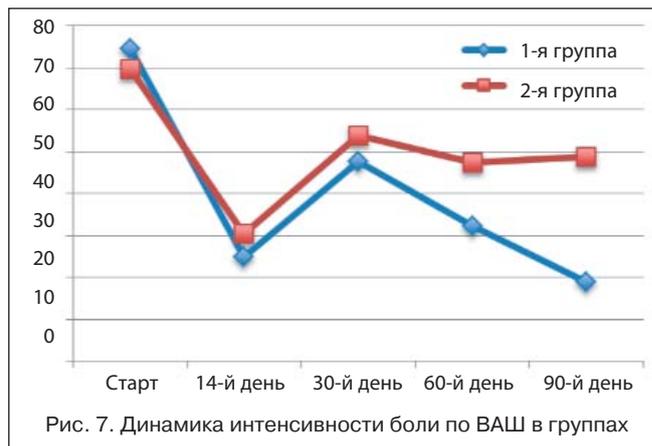


Рис. 7. Динамика интенсивности боли по ВАШ в группах

Начиная с 30-го дня исследования мы отметили достоверное снижение интенсивности боли у пациентов, принимающих диацереин, в то время как в контрольной группе снижение интенсивности боли было недостоверно.

За весь период наблюдения применение диацереина позволило сократить сроки приема парацетамола для достижения эффективного обезболивания.

Так, среди больных 1-й группы за 90 дней терапии лишь 43,3% пациентов понадобилось дополнительное назначение парацетамола на срок $17,9 \pm 2,3$ дня. Во 2-й группе 90% пациентов нуждались в дополнительном назначении парацетамола на срок $35,6 \pm 4,7$ дня.

Таким образом, назначение диацереина (Диафлекс) в дозе 100 мг в сутки приводит к достоверному снижению интенсивности боли к 30-му дню лечения. За 3 мес. терапии удается нивелировать интенсивность боли у большинства больных на 80%.

Побочных эффектов проведенной терапии за время исследования в обеих группах выявлено не было. Анализ некоторых показателей коагулограммы (рис. 8) также демонстрирует отсутствие значимых влияний на показатели свертывающей системы крови, что также подчеркивает безопасность терапии диацереином и парацетамолом у больных, принимающих новые оральные антикоагулянты или двойную антиагрегантную терапию, а также у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Анализ липидограммы демонстрирует отсутствие значимой и достоверной динамики в группах (табл. 4). Следует учесть, что все больные в исследовании получали статины (аторвастатин), а исходный уровень холе-

стераина не был значительно увеличен. При этом отмечено снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов 1-й группы в большей степени, чем в контрольной группе.

Обращает на себя внимание достижение целевого уровня глюкозы крови у больных 1-й группы, в то время как во 2-й группе динамика незначительная.

Одним из объяснений достижения целевых уровней ЛПНП и глюкозы у больных 1-й группы может быть фармакологическое действие диацереина на рецепторы к ИЛ-1 и, тем самым, влияние на системный воспалительный ответ, являющийся отражением патогенетического механизма развития коморбидности.

Выявлено снижение концентрации СРБ у пациентов 1-й группы на 76,7% ($p=0,04$; $11,6 \pm 1,7$ мг/л на старте против $2,7 \pm 0,4$ мг/л через 90 дней, рис. 9). Среди больных 2-й группы отмечено недостоверное увеличение

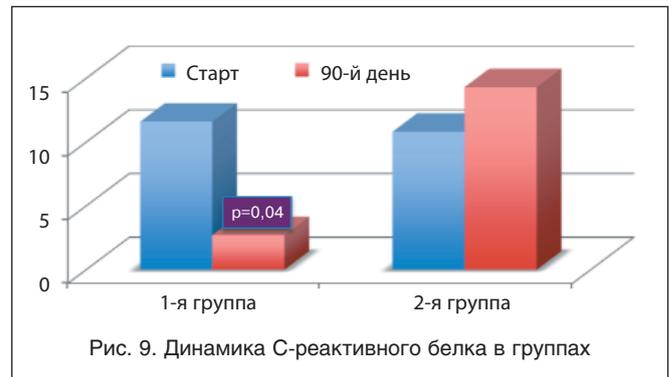


Рис. 9. Динамика С-реактивного белка в группах

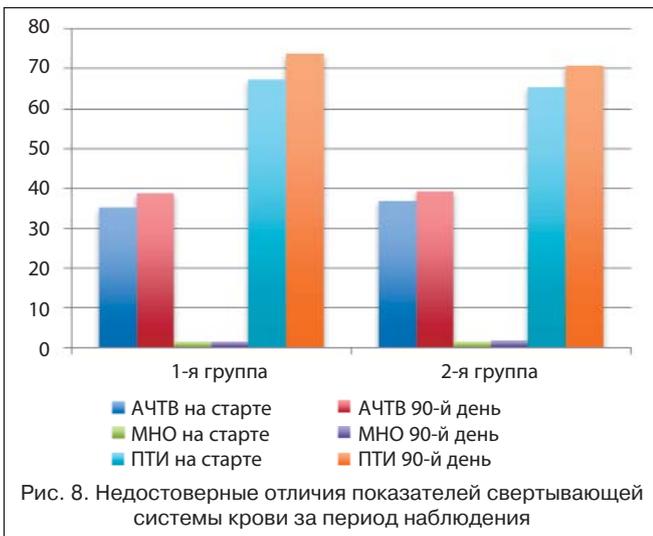


Рис. 8. Недостоверные отличия показателей свертывающей системы крови за период наблюдения

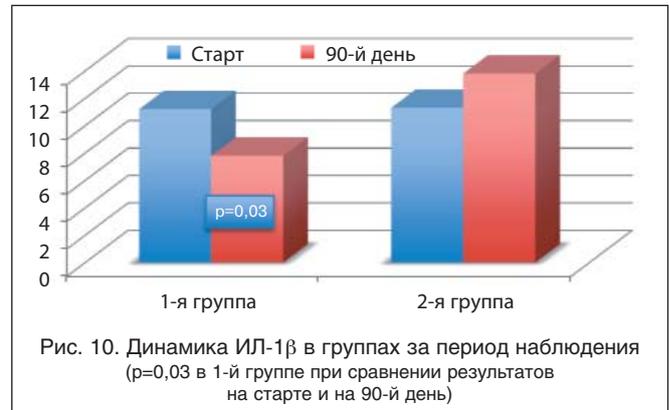


Рис. 10. Динамика ИЛ-1β в группах за период наблюдения ($p=0,03$ в 1-й группе при сравнении результатов на старте и на 90-й день)

Таблица 4. Динамика некоторых биохимических показателей в группах за период наблюдения		
Показатели	1-я группа	2-я группа
Общий холестерин на старте	6,3	6,1
Общий холестерин на 90-й день	5,7	6,0
ЛПНП на старте	3,4	3,5
ЛПНП на 90-й день	2,7*	3,2
Глюкоза на старте	6,9	6,7
Глюкоза на 90-й день	5,7*	6,3
АСТ старт/90-й день	38,7/36,4	41,2/48,7
АЛТ старт/90-й день	26,3/31,8	28,2/34,6

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.
АСТ – аспартатаминотрансфераза. АЛТ – аланинаминотрансфераза.

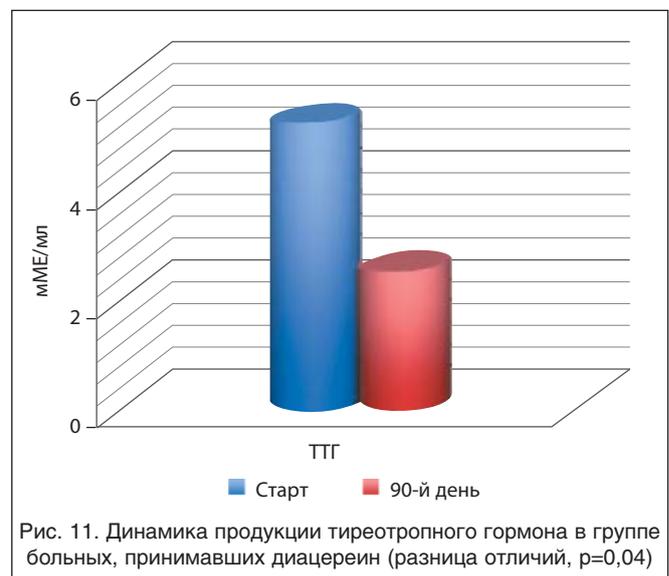


Рис. 11. Динамика продукции тиреотропного гормона в группе больных, принимавших диацереин (разница отличий, $p=0,04$)

концентрации СРБ на 32,4% ($p=0,07$; $10,8 \pm 2,1$ мг/л на старте против $14,3 \pm 1,8$ мг/л через 90 дней).

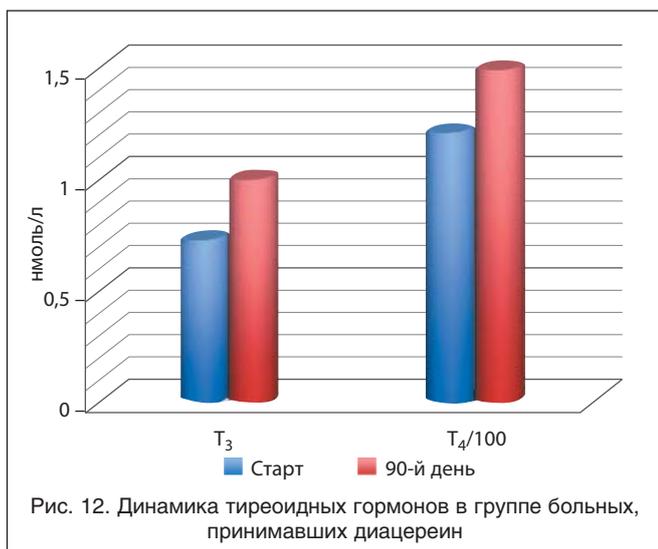
Установлено, что у больных 1-й группы за 3 мес терапии произошло достоверное снижение уровня ИЛ-1 β (рис. 10), а во 2-й группе – недостоверное увеличение данного показателя.

Важным результатом исследования явилась положительная динамика продукции гормонов щитовидной железы. Так, уровень ТТГ через 90 дней составил 2,48 мМЕ/мл (динамика – 52,3%) (рис. 11).

Уровень Т₃ к концу исследования составил 0,99 нмоль/л, уровень Т₄ – 148,6, динамика показателей – 37,5 и 23,5% соответственно. В данном случае $p=0,05$ (рис. 12).

Следует отметить, что полученные нами результаты соответствуют данным, содержащимся в работе R. Jatwa and A. Kar (2009), где также при экспериментальном воспалении на фоне применения диацереина была достигнута положительная динамика по содержанию гормонов щитовидной железы (рис. 13) [4].

Этот эффект представляет особый интерес для клинической практики, поскольку гипотериоз, зачастую выявляемый у больных с сосудистой коморбидностью и являющийся фактором прогрессирования атеросклероза,



за, требует поиска новых концептуальных методов коррекции.

Способность диацереина влиять на системное воспаление, снижая уровень провоспалительных медиаторов, возможно, является определяющим механизмом коррекции гипотериоза. Однако такие предположения требуют дополнительных контролируемых исследований и большего числа клинических подтверждений.

Выводы

1. Назначение диацереина (Диафлекс) в комплексной терапии больных с сочетанием ССЗ и хронической болью при ОА позволяет снизить интенсивность боли на 80% за 90 дней терапии ($p=0,03$), а также снизить дозу и сроки приема парацетамола на 71,5% ($p=0,04$) за тот же период для достижения оптимального обезболивания.

2. За период наблюдения нежелательные эффекты терапии не отмечены. Показатели свертывающей системы крови также не претерпели существенной динамики в обеих группах наблюдения.

3. Прием диацереина в течение 90 дней привел к снижению маркеров системного воспаления (СРБ на 76,7%, $p=0,04$; ИЛ-1 β на 30%, $p=0,04$), в то время как в контрольной группе (без диацереина) отмечено недостоверное увеличение концентрации данных маркеров.

4. Трехмесячная терапия диацереином сопровождалась лучшим гликемическим контролем у пациентов с СД 2-го типа. Уровень глюкозы в указанной группе снизился на 17,4% против 6% в группе контроля ($p=0,04$ в 1-й группе).

5. Среди пациентов, принимавших диацереин, отмечена положительная динамика содержания гормонов щитовидной железы, в том числе по ТТГ, с достоверным результатом.

Таким образом, накопленные к сегодняшнему дню данные позволяют выделить несколько преимуществ диацереина у коморбидных больных с ОА.

1. Доказанный симптом-модифицирующий эффект.
2. Эффект последствия.
3. Тканевые эффекты, опосредованные влиянием диацереина на системное воспаление:
 - а) коррекция метаболических нарушений;
 - б) коррекция гипотериоза;
 - в) модифицирующий эффект в отношении хрящевой и костной ткани.

Данные эффекты позволяют рекомендовать диацереин (Диафлекс) в качестве базисной терапии ОА у больных с коморбидными состояниями, в т. ч. при противопоказаниях к назначению НПВП. В последнем случае диацереин является полной альтернативой традиционным НПВП.

Литература

1. Gadotti V.M., Martins D.F. et al. Diacerein decreases visceral pain through inhibition of glutamatergic neurotransmission and cytokine signaling in mice // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012. Vol. 102 (4). P. 549–554.
2. Kongtharvonkul J., Anothaisintawe T., McEvoy M. et al. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis // *Eur J Med Res*. 2015. Vol. 20 (1). P. 24.
3. Torina A., Reichert K., Lima F. et al. Diacerein Improves Left Ventricular Remodeling and Cardiac Function by Reducing the Inflammatory Response after Myocardial Infarction // *PLoS One*. 2015. Vol. 10 (3). e0121842.
4. Jatwa R., A. Kar. Anti-inflammatory and anti-peroxidative roles of diacerein are possibly mediated through an alteration in thyroid functions in animal model of inflammation // *Fundamental & Clinical Pharmacology*. Vol. 23 (4). P. 465–471. 4 Jun. 2009.