

Клинико-сонографическая оценка активности синовита у больных остеоартрозом коленных суставов на фоне терапии

Петров А.В., Заяева А.А.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВПО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия 295006 Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина 5/7

S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea 295006

Контакты: Андрей Владимирович Петров; petroff14@yandex.ua

Contact: Andrey Petrov; petroff14@yandex.ua

Поступила 29.06.15

Одним из наиболее значимых элементов патогенеза остеоартроза (ОА) является воспалительный процесс в синовиальной оболочке (СО), который может быть основной причиной стойкой боли у многих больных. **Цель** исследования — изучение динамики клинических и сонографических показателей у больных ОА коленных суставов (КС), применявших разные медленно действующие симптоматические средства: хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), диацереин — в течение 18-месячного периода наблюдения в общей клинической практике.

Материал и методы. В исследование включено 86 больных ОА КС, которые в амбулаторно-поликлинических условиях в течение 12 мес принимали ХС и/или ГС в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или парацетамолом. Клиническое и ультразвуковое (УЗИ) исследование пораженных КС проводили на момент включения, через 12 и 18 мес после начала наблюдения. Признаками активного синовита считались увеличение толщины СО не менее чем до 3 мм и накопление выпота в полости сустава по данным УЗИ КС. Через 12 мес 36 больных, у которых сохранились клинические и сонографические признаки активного синовита, были разделены на две группы: первая группа (n=19) в течение следующих 6 мес вместо ХС/ГС получала диацереин; во второй (n=17) схема лечения не менялась.

Результаты и обсуждение. У 60,4% больных ОА КС наблюдались сонографические признаки активного синовита, которые слабо коррелировали с размерами остеофитов и толщиной гиалинового хряща ($r < 0,37$). На фоне лечения (ХС/ГС) частота синовита в течение 12 мес снизилась до 41,9%. Пациенты со стойким сонографически активным синовитом имели более высокие ($p < 0,05$) показатели боли по визуальной аналоговой шкале и по WOMAC, а также более высокий уровень С-реактивного белка. Они нуждались в более частом и длительном приеме НПВП и парацетамола. В течение следующих 6 мес уменьшение признаков активного синовита по УЗИ определялось у 78,9% больных 1-й группы и 6,7% больных 2-й группы.

Заключение. Среди больных ОА КС была выявлена подгруппа пациентов со стойким сонографически и клинически активным синовитом, в лечении которой была продемонстрирована эффективность антагониста интерлейкина 1 диацереина.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов; синовит; сонография; глюкозамина сульфат; хондроитина сульфат; диацереин.

Для ссылки: Петров АВ, Заяева АА. Клинико-сонографическая оценка активности синовита у больных остеоартрозом коленных суставов на фоне терапии. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):603–6.

CLINICAL AND SONOGRAPHIC ASSESSMENT OF SYNOVITIS ACTIVITY IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS DURING THERAPY

Petrov A.V., Zayeva A.A.

The inflammatory process in the synovial membrane (SM), which may be a main cause of chronic pain in many patients, is one of the most significant components in the pathogenesis of osteoarthritis (OA).

Objective: to study the time course of clinical and sonographic changes in patients with knee OA who used different symptomatic slow-acting agents, such as chondroitin sulfate (CS), glucosamine sulfate (GS), and diacerein, during an 18-month follow-up period in general clinical practice.

Subjects and methods. The investigation enrolled 86 knee OA patients who took CS and/or GS in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or paracetamol in an outpatient setting for 12 months. Clinical and ultrasound (US) studies of the affected knee joints (KJ) were performed at the study inclusion and 12 and 18 months after follow-up initiation. The signs of active synovitis were considered to be increased synovial thickness of up to at least 3 mm and articular fluid accumulation, as evidenced by KJ US study. After 12 months, 36 patients in whom the clinical and sonographic signs of active synovitis persisted were divided into two groups: 1) 19 patients took diacerein instead of CS/GS for the following 6 months; 2) 17 patients in whom the treatment regimen remained unchanged.

Results and discussion. 60.4% of the patients with knee OA were observed to have the sonographic signs of active synovitis, which were weakly correlated with the sizes of osteophytes and the thickness of the hyaline cartilage ($r < 0.37$). The rate of synovitis decreased to 41.9% during 12-month CS/GS therapy. The patients with persistent sonographically active synovitis had higher visual analogue scale and WOMAC pain scores ($p < 0.05$), as well as high C-reactive protein levels. They needed the more frequent and longer intake of NSAIDs and paracetamol. During the following 6 months, there was a reduction in the signs of active synovitis, as evidenced by US study, in 78.9 and 6.7% of the patients in Groups 1 and 2, respectively.

Conclusion. Among those with knee OA, there was a subgroup of patients with persistent sonographically and clinically active synovitis, whose treatment demonstrated the efficacy of the interleukin-1 antagonist diacerein.

Keywords: knee osteoarthritis; synovitis; sonography; glucosamine sulfate; chondroitin sulfate; diacerein.

For reference: Petrov AV, Zayeva AA. Clinical and sonographic assessment of synovitis activity in patients with knee osteoarthritis during therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):603–6 (In Russ.).

doi: <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-603-606>

В генезе клинических симптомов остеоартроза (ОА) принимает участие множество патогенетических факторов (деградация хряща, изменения субхондральной кости, синовит и др.), выраженность которых может быть различной у разных категорий больных [1, 2]. В связи с этим многие исследователи высказывают мысль о существовании клинических фенотипов ОА, возможно, требующих различных терапевтических подходов [3, 4]. Одним из наиболее значимых элементов патогенеза ОА является воспалительный процесс в синовиальной оболочке (СО), который может быть основной причиной стойкой боли у многих больных [3, 4]. Хотя всем медленно действующим симптоматическим средствам (МДСС) присущ противовоспалительный эффект, который реализуется посредством воздействия на рецепторы сигнальных молекул и синтез провоспалительных медиаторов, участвующих в патогенезе синовита при ОА [1, 5–7], в настоящее время нет убедительных данных о преимуществах того или иного препарата из группы МДСС в лечении синовита коленных суставов (КС) у больных ОА.

Целью нашего исследования было изучение динамики клинических и сонографических показателей у больных ОА КС, применявших разные МДСС: хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), диацереин — в течение 18-месячного периода наблюдения.

Материал и методы

В исследование включено 86 больных, соответствующих критериям ОА КС Американской коллегии ревматологов (ACR) 1986 г. [8], наблюдавшихся в городской поликлинике №1 г. Симферополя. Все больные подписали информированное согласие; исследование было одобрено комиссией по этике медицинской академии. Критериями включения являлись: длительность заболевания 1 год и более, выраженные боли в КС, а также возраст пациентов свыше 45 лет. В исследование не включали больных с другими воспалительными заболеваниями суставов, перенесших травмы и операции на КС, имеющих повышенный титр ревматоидного фактора в крови и IV рентгенологическую стадию ОА КС по классификации Kellgren—Lawrence, а также получавшие системную или локальную терапию глюкокортикоидами (ГК) в течение последних 3 мес перед исследованием.

Среди наблюдаемых больных были 27 мужчин и 59 женщин. Средний возраст составил 60,2 года, средняя масса тела — 84,8 кг, средний рост — 163,6 см. При рентгенографии суставов у 21 больного определялась I, у 42 — II, а у 23 — III стадия ОА КС по Kellgren—Lawrence. Интенсивность боли в КС по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) варьировала от 74 до 98 мм, по опроснику WOMAC значение боли колебалось от 174 до 256 мм, скованности — от 64 до 89 мм, функциональных нарушений — от 658 до 818 мм, индекса WOMAC — от 907 до 1220 мм. СОЭ не превышала 17 мм/ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) — 8,6 мг/л. Ишемическая болезнь сердца была у 16,3%, артериальная гипертензия — у 52,3%, хроническая сердечная недостаточность — у 14,0%, хроническая обструктивная болезнь легких — у 17,4%, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — у 8,1%, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе — у 7,0%, хроническая болезнь почек — у 4,7%, хроническая венозная недостаточность — у 11,6% больных. Пациенты обследовались на момент включения, через 12 и 18 мес.

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) КС линейным датчиком (частота — 12–18 МГц) с

использованием аппарата ESAOTE My Lab 50, а также исследование КС в режиме энергетического доплера с частотой импульсов 6,6 МГц (PRF 300–600 Гц, низкий фильтр). УЗИ проводилось после 72-часового воздержания от приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Основное внимание при УЗИ уделялось оценке толщины СО и распределения в ней доплеровского сигнала, а также наличия свободной жидкости в полости сустава. В исследовании применялись определения этих патологических состояний согласно OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials definitions): утолщением СО считалось обнаружение интраартикулярно расположенных несмещаемых и несжимаемых патологических гипоехогенных структур, в которых могут определяться доплеровские сигналы, а накоплением патологической жидкости в полости сустава — смещаемые и сжимаемые анэхогенные и гипоехогенные структуры, не экспрессирующие доплеровские сигналы [9]. В данном исследовании за сонографически активный синовит принималось локальное утолщение СО ≥ 3 мм в месте ее максимального утолщения [10]. Также при УЗИ КС изучались толщина гиалинового хряща (ГХ) по верхнему контуру надколенника (ВКН), контуру медиального мыщелка большеберцовой кости (ММББК), латерального мыщелка большеберцовой кости (ЛМББК) и заднему контуру медиального надмыщелка бедренной кости (МНБК), оценивались число и размеры остеофитов на суставных поверхностях бедренных и большеберцовой костей. Данные УЗИ больных ОА КС сопоставлялись с показателями 20 практически здоровых лиц без клинических и рентгенологических признаков заболеваний КС в возрасте от 50 до 70 лет.

Первое УЗИ проводилось в тот же день, что и клиническое исследование, заполнение опросника WOMAC, определение СОЭ и уровня СРБ. Повторные УЗИ — через 12 и 18 мес. В случае поражения обоих суставов включались данные о суставе с более выраженным синовитом.

В течение первых 12 мес все пациенты получали комплексное лечение, включавшее применение ХС в суточной дозе 750–1000 мг и/или ГС в суточной дозе 1500 мг (пациенты принимали их на протяжении как минимум 6 мес в течение года наблюдения), а также при необходимости парацетамола (в дозе до 3 г/сут) и/или НПВП (мелоксикам 7,5 мг/сут, нимесулид 100–200 мг/сут или ибупрофен 600–1800 мг/сут). Общая длительность приема НПВП не превышала 90 дней в течение 1 года. Через 3 мес от начала наблюдения некоторые больные получили одну или две интраартикулярные инъекции бетаметазона (по 1 мл в сустав с интервалом не менее 3 мес). Через 12 мес у 19 из 36 больных со стойким синовитом КС ХС и ГС были отменены, к лечению добавлен диацереин в суточной дозе 50–100 мг. У остальных терапию не меняли.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Достоверность различий оценивали по критерию Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Также проводился корреляционный анализ связи между определенными сонографическими и лабораторными показателями.

Результаты

При первичном УЗИ у обследованных больных ОА КС определялось значительное снижение толщины ГХ по сравнению с контрольной группой: соответственно по

Динамика клинико-лабораторных и сонографических показателей больных ОА КС со стойким синовитом на фоне лечения диацереином и ХС/ГС, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	1-я группа (n=19)		2-я группа (n=15)	
	12 мес	18 мес	12 мес	18 мес
Боль по ВАШ, мм	78,1 [66,0; 81,2]	43,0 [27,8; 53,1]***	76,7 [65,6; 80,5]	62,6 [43,5; 87,4]
Боль по WOMAC, мм	138,2 [110,1; 154,7]	70,7 [58,4; 89,8]*	135,7 [106,7; 153,2]	109,3 [82,8; 128,4]
Скованность по WOMAC, мм	51,4 [37,6; 68,2]	28,1 [20,6; 34,7]**	54,2 [36,5; 67,8]	51,7 [39,5; 69,3]
Функциональные нарушения по WOMAC, мм	438,7 [385,8; 502,6]	249,4 [202,7; 351,1]*	434,1 [377,2; 508,2]	359,5 [298,4; 495,8]
Индекс WOMAC, мм	626,2 [532,2; 725,1]	347,7 [281,0; 475,8]**	628,4 [530,8; 734,5]	541,5 [458,3; 658,3]
СОЭ, мм/ч	9,3 [3,4; 14,0]	5,1 [3,1; 7,6]	9,7 [3,3; 13,8]	6,7 [4,2; 9,8]
СРБ, мг/л	4,5 [3,0; 7,5]	2,2 [1,0; 3,2]*	4,4 [3,1; 7,8]	3,9 [2,5; 8,0]

Примечание. * – достоверные различия значений показателя до и после лечения, $p < 0,05$; ** – достоверные различия значений показателя между 1-й и 2-й группой, $p < 0,05$.

ВКН – 0,62 [0,38; 0,78] и 1,23 [0,64; 1,49] мм, $p < 0,05$; по ММББК – 0,47 [0,21; 0,67] и 0,71 [0,56; 0,89] мм, $p < 0,05$; по ЛМББК – 0,55 [0,34; 0,77] и 0,69 [0,55; 0,82] мм, $p < 0,05$; по МНБК – 1,56 [1,38; 2,07] и 2,14 [1,78; 2,42] мм, $p < 0,05$. У всех больных определялись краевые разрастания субхондральной кости (остеофиты). Размер наибольшего из них у 34 (39,5%) больных был < 2 мм, у 22 (25,6%) – от 2 до 5 мм и у 30 (34,9%) – свыше 5 мм.

Утолщение СО до 3 мм и более, которое расценивалось как признак активного синовита, при первичном УЗИ наблюдалось у 52 (60,4%) больных. Синовит обычно носил ограниченный характер, как правило, не занимая более 30–40% площади СО, и определялся в различных отделах сустава, чаще – в медиальном. У 28 (32,6%) больных в утолщенной СО обнаружены дискретные доплеровские сигналы. У 18 (20,9%) утолщение СО сопровождалось накоплением выпота в полости сустава. У 22 (25,6%) больных в некоторых участках суставной капсулы визуализировалась СО с максимальной толщиной, варьировавшей от 2 до 3 мм, что не сопровождалось появлением доплеровских сигналов и свободной жидкости в полости сустава и квалифицировалось как минимальное клинически не значимое утолщение СО. У остальных 12 (13,9%) пациентов толщина СО не превышала 2 мм во всех отделах КС.

Отмечалась обратная корреляция между размерами остеофитов и толщиной ГХ по ММББК ($r = -0,65$), ЛМББК ($r = -0,61$), ВКН ($r = -0,31$) и МНБК ($r = -0,23$), а также прямая корреляция между наличием активного синовита и размерами наибольшего остеофита ($r = +0,37$).

Через 12 мес наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение боли по ВАШ на 38,2 [22,9; 48,1] мм, суммарного индекса WOMAC на 318,7 [202,9; 675,9] мм, боли по WOMAC на 104,4 [54,3; 236,5] мм. При повторном УЗИ наблюдалось уменьшение выраженности синовита у большинства больных: максимальная толщина СО уменьшилась у 28 из 52 больных, доплеровские сигналы в проекции СО исчезли у 9 из 28 больных, накопление жидкости в полости суставов перестало определяться у 11 из 18 пациентов. В то же время у 36 больных признаки активного синовита по данным УЗИ сохранялись. Внутрисуставные инъекции ГК у них не выполнялись. В данной группе женщин было больше, чем среди остальных больных (90,5 и 59,7% соответственно; $p < 0,05$).

На момент включения эти 36 пациентов по основным клиническим показателям не отличались от остальных, но через 12 мес интенсивность боли по ВАШ, индекс WOMAC и уровень СРБ у них были достоверно выше (соответственно 78,5 [66,4; 84,8] мм; 616,2 [535,0; 741,6] мм;

4,1 [2,8; 7,9] мг/л и 49,8 [34,8; 65,2] мм; 580,4 [500,1; 660,4] мм; 1,7 [1,0; 3,1] мг/л; $p < 0,05$). Пациентам, имевшим через 12 мес активный синовит, дольше, чем остальным, приходилось принимать НПВП или парацетамол (49,4 [27,0; 63,2] и 17,8 [10,0; 31,3] дня соответственно; $p < 0,05$).

На втором этапе наблюдения больные со стойким активным синовитом были рандомизированы на две группы, которые не имели достоверных различий между собой по клиническому, демографическому и сонографическому параметрам. Больным 1-й группы ($n = 19$) был назначен диацереин, а 2-я группа ($n = 15$) продолжала терапию ХС/ГС. Лечение НПВП и парацетамолом было продолжено в обеих группах. Оценка клинико-лабораторных и сонографических показателей проводилась через 6 мес (см. таблицу).

Через 6 мес после назначения диацереина наблюдалось уменьшение боли по ВАШ, всех компонентов опросника WOMAC и уровня СРБ. При УЗИ утолщение СО до 3 мм и более сохранялось только у 4 из 19 больных (21,1%). В то же время у больных 2-й группы, которые продолжали принимать ХС и/или ГС, достоверных изменений клинических параметров не отмечалось, а у 14 из 15 (93,3%) пациентов сохранялось также утолщение СО до 3 мм и более по данным УЗИ.

Таким образом, применение диацереина в течение 6 мес привело к значительному уменьшению клинических и сонографических признаков синовита, резистентного к предшествующему лечению ХС и/или ГС.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании данные еще раз подтверждают тезис о гетерогенности ОА. Хотя все наблюдаемые в исследовании больные имели характерную боль и другие клинические признаки этого заболевания, по данным УЗИ КС они значительно различались между собой по размерам и числу остеофитов, толщине гиалинового хряща в разных отделах сустава и реакции СО. В зависимости от характера ее изменений всех наблюдаемых больных можно разделить на три группы: с признаками сонографически активного синовита (60,4%), с минимальным утолщением СО (25,6%) и с отсутствием реакции СО (13,9%). При этом наличие сонографически активного синовита не коррелировало с выраженностью истончения гиалинового хряща и минимально коррелировало с размерами остеофитов.

Также различалась динамика сонографических изменений СО под влиянием стандартного лечения с применением ХС и/или ГС, НПВП и парацетамола. У 36 из 52 больных с сонографически активным синовитом он сохранялся в течение 12 мес. Выявление активного синовита при УЗИ соответствовало и данным клинического ис-

следования, которое показало, что у этих пациентов, несмотря на 12-месячное лечение, сохранялись интенсивная боль и значительное повышение индекса WOMAC. Подобная стабильность сонографических признаков активного синовита у определенной группы наблюдавшихся больных позволяет предположить существование среди общей популяции больных ОАКС «воспалительного» фенотипа со стойким синовитом, резистентным к препаратам ХС/ГС и курсовому применению НПВП.

Особенностью данного исследования было проведение его в условиях общеклинической практики. Пациенты наблюдались преимущественно у участковых терапевтов и хирургов, которых координировал ревматолог после обследования с участием специалиста по УЗИ суставов. Следует отметить, что в рутинной клинической практике УЗИ является, пожалуй, единственным клинически и экономически оправданным методом изучения состояния СО в динамике на фоне лечения [11].

В нашем исследовании в течение первых 12 мес применялась обычно назначаемая в клинической практике терапия, которая в целом соответствовала рекомендациям ESCO 2014 г. [12]. При этом около 40% больных через

12 мес нуждались в коррекции терапии в связи с наличием стойкого синовита КС. Примерно у 30% из этих больных через 6 мес после добавления к терапии диацереина наблюдалось отчетливое уменьшение сонографических признаков синовита, которое сопровождалось значительным клиническим улучшением.

Эти результаты согласуются с данными других исследований, в которых наблюдался благоприятный эффект этого препарата у больных ОА с выраженной исходной клинической симптоматикой [13, 14]. Между тем продолжение терапии ХС и/или ГС сопровождалось купированием синовита лишь примерно у 7% больных.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):247–50 [Alekseeva LI, Zaitseva EM. Perspective lines of therapy for osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):247–50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-247-250
- Дыдыкина ИС, Дыдыкина ПС. Комплексный подход к терапии боли с применением ксефокама (лорноксикама) при остеоартрозе. Фарматека. 2014;280(7):62–7 [Dydykina IS, Dydykina PS. An integrated approach to the treatment of pain using Xefocam (lornoxicam) in osteoarthritis. *Farmateka*. 2014;280(7):62–7 (In Russ.)].
- Haywood L, McWilliams DF, Pearson CI, et al. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2173–7. doi: 10.1002/art.11094
- Pessler F, Dai L, Diaz-Torne C, et al. The synovitis of “non-inflammatory” orthopaedic arthropathies: a quantitative histological and immunohistochemical analysis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1184–7. doi: 10.1136/ard.2008.087775
- Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):553–61 [Kashevarova NG, Alekseeva LI. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):553–61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-553-561
- Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):169–74 [Karateev AE, Alekseeva LI. Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice: Results of the RACADA (Retrospective Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoarthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):169–74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-169-174
- Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ. Комбинированные симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза. Российский медицинский журнал. 2009;17(3):160–5 [Sharapova EP, Alekseeva LI. Combined symptomatic slow-acting drugs in the treatment of osteoarthritis. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2009;17(3):160–5 (In Russ.)].
- Altman R, Asch E, Bloch D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986;29:1039–49. doi: 10.1002/art.1780290816
- Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32:2485–7.
- Grassi W, Filippucci E, Farina A. Ultrasonography in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34 Suppl 2:19–23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.03.007
- Conaghan P, D’Agostino MA, Ravaud P, et al. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 2: Exploring decision rules for clinical utility *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1710–4. doi: 10.1136/ard.2005.038026
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier J-P, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253–63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
- Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2339–48. doi: 10.1002/1529-0131(200010)43:10<2339::AID-ANR23>3.0.CO;2-P
- Pavelka K, Tac T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum*. 2007;56:4055–64. doi: 10.1002/art.23056