

골관절염의 내과적 치료

김진석

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Abstract

Medical treatment for osteoarthritis

Jinseok Kim

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Osteoarthritis (OA) is the most common type of arthritis and is one of leading causes of chronic disability among older individuals. The occurrence of OA is increasing because of increasing prevalence of obesity and the aging of the community. OA is a disease affecting synovial joints and is characterized by degradation and loss of articular cartilage with subchondral bone remodeling, osteophyte formation, and synovial membrane inflammation. Genetic, biologic, biochemical, nutritional and mechanical factors besides degeneration of cartilage contribute to the process of OA. The targets of therapy in OA include inflammation, cartilage breakdown, chondrocyte apoptosis, and subchondral bone remodeling. There are no curative agents, and the current goals of the treatment of OA are to relieve pain and minimized loss of function. Therapeutic development must consider that OA is a complex disease with wide variety of clinical presentations. In spite of intensive research in disease modifying agents, there is limited evidence to support their use in routine clinical practice. This article reviews existing data on the current treatments for OA. (J Med Life Sci 2009;7:215-219)

Key Words : Osteoarthritis, Diacerein, Hyaluronic acid, Glucosamine

서론

골관절염은 가장 흔한 관절염이며 장기적으로 장애를 일으키는 가장 흔한 원인 중 하나이다¹⁾. 65세 이상의 사람 중 반수 이상이 무릎에 골관절염의 방사선학적 변화를 보이며 75세 이상의 노인들은 거의 모두가 한개 이상의 관절에 골관절염이 발생하는 것으로 알려져 있다. 세계 보건통계에 의하면 노령인구의 증가와 비만인구의 증가로 인한 골관절염 환자가 급속도로 증가하여 2020년에는 66-100%의 유병률 증가가 예상되며, 이는 사회적, 경제적 손실에 큰 영향을 줄 것으로 예측하고 있다²⁾.

골관절염은 이전에 "퇴행성 관절염"으로 기술되어 왔고 이는 초자 관절 연골의 소실(hyaline articular cartilage)에 초점을 두고 있었는데, 이런 병의 경과에는 단순히 나이 뿐 아니라 유전, 생물학적, 생화학적, 영양, 기계적인 요소가 기인하는 것으로 알려져 있다³⁾. 또한 골관절염의 병변은 연골에 국한 된 것이 아니라 활액막, 뼈, 인대, 근육 등 관절을 이루고 있는 모든 요소들의

변화가 일어나 연골에 초점을 맞추는 접근은 충분치 않다고 여겨진다. 최근까지 골관절염 치료를 보면 흔한 질병임에도 불구하고 아직까지 만족할 만한 치료효과를 보이는 약제는 없는 실정이다. 본 중설에서는 골관절염 치료에 있어서 현재 사용하는 약제를 중심으로 효과와 문제점을 알아보고 향후 치료의 방향에 대해 논하고자 한다.

골관절염의 치료

골관절염의 치료의 궁극적인 목표는 증상완화 및 신체기능상실의 최소화에 있다(Table 1). 통증과 기능상실은 염증, 관절을 이루는 근육의 약화 및 관절의 불안정성(laxity and instability)에 의한 결과이다. 따라서 골관절염의 기본치료는 여기에 중점을 두고 행해져야 한다. 골관절염은 여러 관절을 침범하는 질환이므로 침범관절에 따라 약간의 치료의 차이는 있지만 치료의 원칙은 같다고 생각된다. 경한 증상을 가진 환자에서는 운동요법이나 물리치료 등 비약물치료로도 호전이 되고, 수술을 해야 하는 경우 등 다양한 환자상태를 정확히 파악하고 어떤 치료가 환자에게 가장 적합한지 진료의가 판단하는 것이 중요하다(Table 2).

Address for correspondence : Jinseok Kim
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : sleral@jenu.ac.kr

1. 비약물적 치료

골관절염은 기계적 손상에 기인하는 질환이므로 치료의 주된

목적은 통증이 있는 관절에부하를 줄이고 기능향상에 주력하는데 있기 때문에 첫째, 통증이 있는 관절의 사용을 줄여 부하를 최소화하고, 둘째, 관절을 이루는 근육을 강화시키며, 셋째, 보조기 등을 이용하여 부하를 분산시키는 작업이 요구된다. 이를 위해서 책자나 자기관리 프로그램 등에 참여시킴으로써 환자를 교육하는 것이 중요하다. 육체적 장애로 일상생활을 수행하기 어려운 환자들은 직업치료나 물리치료로 도움을 얻을 수 있다. 보조기나 지팡이, 보행기 등도 필요에 따라 사용할 수 있다.

관절범위 운동 (range-of-motion exercise)과 근육강화 운동 (muscle strengthening exercise)도 중요하다. 예를 들어 무릎 골관절염에서 사두근 (quadriceps) 강화 운동은 무릎의 안정성을 향상시키는데 도움이 된다. Van Baar 등의 보고에 의하면 3-6개월간의 운동요법 후 통증감소는 15%, 관절기능은 25% 향상되었다고 한다⁴⁾.

비만은 무릎과 고관절의 골관절염의 진행과 연관이 있으므로 과체중인 환자는 체중을 줄이도록 격려해야 한다. 보고에 의하면 5%의 체중감소는 15%의 통증경감과 18%의 관절기능향상을 보인다고 한다⁵⁾. 식이상담이나 걷기, 수영 등의 유산소 운동이 도움이 된다.

2. 약물적 치료

1) 진통제 (Analgesics)

골관절염에서 약물치료의 주된 목적은 통증의 경감이다. 비록 통증의 완화가 병의 진행을 변화시킬 수 없지만 관절기능과 장애를 완화하는데 기여할 수 있다.

Table 1. Goals in management of osteoarthritis

goals in management of osteoarthritis
■ patient education
■ individualized therapeutic regimen (patient specific modalities)
■ treat symptoms (e.g. reduce pain)
■ minimized disability
■ slow structural change/disease progression

Table 2. Treatment modalities in osteoarthritis

■ Non-Pharmacological therapies
Education
Exercise
Orthotics and bracing
Unconventional option: acupuncture, TENS, yoga
■ Pharmacological therapies
Topical agents: capsaicin, NSAIDs
Analgesics: acetoaminophen, tramadol
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Intra-articular injection: steroids, hyaluronic acid
Disease modifying drugs: diacerein, glucosamine, chondroitin sulfate...
■ Surgical treatment
Lavage and joint debridement
Osteotomy
Articular replacement

경증이나 중등도의 통증이 있는 무릎, 고관절 및 손가락 골관절염에서 우선적으로 추천되고 있는 약물은 아세트아미노펜(타이레놀[®])이다⁶⁾. 아세트아미노펜은 진통과 항염효과를 갖고 있는 비스테로이드성 항염제와는 달리 순수 진통제이며, 작용기전은 잘 알려지지 않았지만 염증에는 영향이 없이 cyclo-oxygenase (COX)에 작용하여 효과를 나타내는 것으로 여겨진다. 효과가 한 시간 이내로 빠르며 작용시간도 4-6시간으로 비교적 짧은 편이다⁷⁾. 용량은 하루 1-4g을 환자의 통증 정도에 따라 처방하며 간 질환이 있거나 알코올섭취가 많은 환자는 주의를 요한다. 미국류마티스학회(American College of Rheumatology)에서도 골관절염의 일차치료약제로 아세트아미노펜을 추천하지만 골관절염에는 활막염증 등 염증병변이 요소가 통증의 원인중 하나로 여겨지기 때문에 순수 진통효과만 있는 아세트아미노펜이 일차치료약제로서 추천되고 있는 것에 대해서는 아직도 많은 논란이 있다.

트라마돌(Tramadol)은 비마약성 진통제로 중등도에서 심한 통증을 가진 골관절염 환자에서 유용하게 사용된다. 특히 아세트아미노펜과 같이 사용하는 경우 적은 용량으로도 더 좋은 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 부작용으로 구역, 안면홍조, 졸음이 흔하고, 고령이나 간 또는 신장질환이 있는 자, monoamine oxidase (MAO) 억제제나 serotonin 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor)를 투여하고 있는 경우 심한 구토 및 어지럼증 등 중추신경부작용이 나타나 주의를 요한다⁸⁾.

2. 비스테로이드성 항염제 (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

앞에서 언급하였지만 골관절염이 비염증성질환이긴 하지만 병변에 염증성 변화가 있는 경우가 있어 많은 의사들이 아세트아미노펜보다 진통과 항염효과가 같이 있는 비스테로이드성 항염제를 선호하는 경향이 있다.

비스테로이드성 항염제의 주요 작용기전은 COX를 억제하여 arachidonic acid로부터 prostaglandin (PG)의 합성을 억제하는 것이다. PG는 여러 가지 염증 유발 효과를 발휘하는데 발열, 부종, 홍반, 백혈구에 대한 chemotaxis, 혈관 투과성의 증가 등이 있다. NSAIDs는 이런 prostaglandin의 효과를 억제함으로써 항염효과를 발휘한다. COX 효소는 2가지 isoenzyme으로 존재함이 밝혀졌는데 각각 내재적으로 발현되어 생리적 기능을 수행하는 prostaglandin 합성에 작용하는 COX1과 염증성 자극에 의해 유도되어 염증을 유발하는 prostaglandin 합성에 작용하는 COX2이다. COX1 억제제의 사용은 위장관 부작용을 유발하고 COX2 억제제의 경우 심혈관 부작용이 있는 것으로 알려져 있다⁹⁻¹⁰⁾.

비스테로이드성 항염제는 화학구조에 따라 크게 6개 이상으로 분류하는 데, 골관절염 환자의 비스테로이드성 항염제에 대한 반응은 환자마다 다르고, 인도메타신이나 디클로페낙이 좀 더 효과가 있다는 보고가 있지만, 현재까지 어떤 약물도 더 효과적이라고 밝혀진 바는 없다. 따라서 환자개인이 효과가 있었던 약제나 진료의들이 익숙한 약을 우선 처방하고 이주이상 투여해도 효과가 없으면 다른 화학구조를 가지는 약물로 교체투여하며 개인에 따라 효과적인 약물을 선택하는 것을 추천한다.

위장관 부작용을 최소화하기 위하여 첫째 식사 후 약을 복용하게 하며, 둘째 두가지 이상의 항염제를 복합처방 시 부작용만을 뿐 효과의 증대를 기대할 수 없어 이를 금하고, 셋째 비교적 위장관 부작용이 적은 약을 처방을 하고(비교적 안전 ibuprofen, nabumetone, celecoxib, 높은 위장관 부작용; piroxicam, ketodolac, ketoprofen), 넷째 위장관 부작용의 고위험군에는 반드시 PPI 같은 위보호제를 같이 투여해야 한다.

저용량의 아스피린과 항염제를 같이 사용하는 경우 위장관 부작용이 최대 9배 이상 증가가 되며, 아스피린의 심보호효과의 상쇄를 조래한다고 보고되었다. 따라서 위장관 부작용을 줄이기 위해 COX2로 교체하거나 위산억제제(proton pump inhibitor)를 추가하도록 하고, 심보호 효과 상실은 약물상호작용(drug interaction)으로 발생하므로 두 약제를 다른 시간에 복용을 하도록 권하고 있다.

3. 피부도포제 (Topical agents)

바르는 항염제(topical NSAIDs)는 경구항염제의 독성을 줄이고 빠른 효과를 볼 수 있어 추천되고 있다. 디클로페낙 도포제(diclofenac sodium gel)은 미국에서 무릎, 손가락 관절염 치료에 효과가 인정되어 사용되고 있다. 살리실레이트를 포함한 도포제는 병변부위 혈액순환을 증가시켜 통증을 경감시켜준다고 한다¹¹⁾.

고추에서 추출한 캡사신(capsacin)은 그 효과를 인정받고 있다. 캡사신을 피부에 바르면 피부에 작열감이 심하게 나타나는데, 환자는 처음엔 이로 인해 심한 고통을 받게 되지만 자주 사용할수록 점점 통증이 완화된다고 한다. 작용기전을 보면 환자가 통증을 느끼는 것은 substance P를 통한 신경전달을 통한 것인데, 캡사신의 작열감이 신경섬유내의 substance P를 점점 고갈시켜 통증을 못 느끼게 된다는 것이다. 0.025% 캡사신을 하루 세 번에서 네 번, 2주 사용 시 효과를 본다고 한다¹²⁾. 하지만 2009년 미국류마티스학회에서 캡사신을 골관절염 치료 지침에서 제외시켜 그 효능에 대한 논란이 되고 있다.

4. 관절강내 주사 (Intra-articular injections)

스테로이드의 관절강 내 주사는 오랫동안 사용되어 왔으며 그 효과와 부작용에 대해 아직도 많은 논란이 있다. 효과기간이 짧고 반복투여 시 관절파괴가 빨리 일어난다는 주장이 제기되는데, 2003년 Raynuld 등의 연구에 의하면 무릎 골관절염 환자에서 매 3개월마다 2년 동안 투여 받은 군에서 위약을 투여 받은 군보다 의미 있는 증상호전이 관찰되었고 위약을 투여 받은 군과 비교해서 관절파괴는 차이가 없었다고 보고하였다¹³⁾. 하지만 보고자마다 결과에 차이가 있고 투여하는 스테로이드의 종류에 따라 결과가 달라 아직 효과를 판단하기에는 부족한 면이 있다. Triamcinolone, depomedrol 이 널리 쓰이며, solubility가 낮은 triamcinolone 이 효과가 좀 더 오래간다. 전문가들은 단일관절에 스테로이드 투여 후 3개월 이내에 재투여 및 일년에 네번 이상 스테로이드 주사를 피하는 것을 권하고 있다. 투여 효과 지속 기간은 일주일에서 3개월로 의미 있게 통증완화 및 기능호전을

보이나 이후 투여 전과 같은 증상을 보인다.

Hyaluronic acid 관절강 내 주사는 무릎관절 뿐 아니라 고관절, 발목 등 최근 사용이 증가하는 추세이다. 실험실 및 생체연구에서 관절내 윤활 효과, 용량에 따라 연골생성을 유발하고 interleukin(IL)-1 β 에 의한 metalloproteinase를 감소시켜 관절파괴를 감소시킨다고 보고되었다¹⁴⁾. Lo 등의 보고에 의하면 고분자제제(high molecular weight compounds)가 좀 더 효과적이었다고 한다¹⁵⁾. 여러 임상연구에서 hyaluronic acid의 효과에 대해 긍정적으로 발표되었으나 아직까지 신뢰할 만한 연구결과는 없다.

5. Disease-modifying oosteroarthritis drugs (DMORDs)

골관절염의 치료에 대한 연구는 일차적으로 연골에 초점을 맞춰 연골보호를 통해 질병의 경과를 변화시키는 약제를 찾으려고 노력하였다. 이러한 약제는 NSAIDs 보다 증상완화가 늦게 나타나며 효과도 미약하지만, 관절파괴를 늦추며 NSAIDs 사용을 줄이게 되고 치료 후에도 증상완화효과가 지속되는 carry over effect를 나타내는 약제로 류마티스 관절염의 DMARDs 처럼 DMOADs라는 명칭으로 사용된다. 관절연골에는 신경과 혈관이 존재하지 않는다. 연골문제만으로 통증을 유발하거나 염증, 강직(stiffness) 등 골관절염 환자에서 보이는 어떤 증상도 유발되지 않는다. 지금까지 관절연골에 너무 많은 관심을 가지고 연구가 시행되어 왔지만 큰 성과가 없는 실정이다. FDA에서도 DMOADs를 평가할 때 관절강의 변화(joint space narrowing)에 의해 판단하지만 관절강은 연골뿐 아니라半月판으로 구성되어 있고, 관절연골의 손상 때문에 통증이 일어나는 것이 아니라 연골손상으로 인해 주위 활막의 염증과半月상 연골의 변성(meniscal degeneration)을 촉발하고 연골하골의 변화(subchodral bone change) 등의 원인으로 인해 통증이 유발된다¹⁶⁾. 따라서 골관절염의 치료가 통증완화와 관절기능 유지가 목표인 만큼 연골의 영양(nutrition), 손상연골의 회복(replenishing), 재생에 대한 관심과 함께 통증을 유발시키는 구조물에 대한 치료도 고려되는 것이 가장 이상적인 것 같다.

Diacerein은 증상완화와 관절강 간격이 잘 유지된다는 보고가 있어 현재 세계 여러 나라에서 골관절염 치료에 이용되고 있다¹⁷⁾. 동물실험에 따르면 diacerein은 염증을 일으키는 대표적 싸이토카인인 IL-1 생성을 억제하고 연골 파괴를 줄인다는 보고도 있고, collagenase 생성을 막고 PG 생산도 억제하는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. 많은 임상연구에서 증상호전, 관절보전효과(structural effect), 약 중단 후에도 효과가 유지되는 carry over effect에 대한 보고가 있었다¹⁹⁾.

Glucosamine은 새우, 게, 랍스터 등 갑각류의 뼈대에서 추출한 chitin을 이용해 만들어진 제품으로 이론적으로 연골파괴를 더디게 하고 새로운 연골생성을 촉진시킬것으로 기대하나 아직까지 연골에 미치는 영향에 대한 기전은 밝혀진바 없다. 의사의 처방 없이도 복용이 가능하고 메스컴을 통해 잘 알려져 있어 많은 환자들이 복용하고 있다. 이는 우리나라 뿐 아니라 세계적으로 핫이슈가 되었는데, 임상연구에서 제품에 따라 효능에 큰 차

이를 보이고 신뢰할 만한 연구결과가 없어 미국과 유럽류마티스 학회에서는 연구방법과 결과에 대한 해석에 대한 표준화된 임상 연구 결과가 나올 때까지 효능에 대한 언급을 아직 하고 있지 않다. 제품에 따라 함량이 다르고 glucosamine hydrochloride, glucosamine sulfate, N-acetyl glucosamine 세 종류가 있고 효능에 대한 결과가 각각 다르고, 제약회사 스폰서가 결과에 영향을 주는 등 신뢰성이 부족한 상태이다. NIH에서 2006년에 GAIT trial을 발표했는데 celecoxib, glucosamine HCL, glucosamine HCL+ chondroitin sulfate, placebo 5그룹으로 나눠 24개월간의 결과에서 증상호전에는 celecoxib 만이 유일하게 대조군보다 의미 있게 호전되었다고 보고하였다²⁰⁾.

Chondroitin sulfate는 hyaluronic acid 처럼 콜라겐 형성을 통한 연골보호효과를 기대하는 약제이며 임상연구에서 일부에서 증상호전에 대한 보고는 있지만 관절강 보전에는 대조군과 차이가 없었다고 보고되었다²¹⁾.

Avocado/soybean unsaponifiable (ASU)은 유럽에서 많이 쓰이고 있는 식품첨가물(dietary supplement)로 효능에 대한 임상 결과에 대한 증거는 거의 없다.

Risedronate 는 골용해를 억제하는 작용(anti-osteoclastic activity)으로 골다공증치료에 쓰이는 약물로 골관절염의 발생과 진행에 관련된 연골하골(subchondral bone)에 영향을 줄 것으로 기대하고 있다. BRISK trial 에서는 risedronate 15mg 투여군에서 관절강 감소가 지연되었다고 보고되었으나, 이후 많은 환자를 대상으로 한 연구에서는 증상호전과 관절강 감소지연효과를 얻지 못하였다²²⁾.

Doxycycline의 골관절염에 사용은 항균효과가 아니라 실험을 통해 doxycycline이 type XI collagen 의 분해를 막고, iNOS에 대한 mRNA 발현을 저하해 연골파괴를 막을 것으로 추정되고 있다. full term (NIH)에서 무릎관절염환자에서 doxycycline 100mg 과 대조군을 30개월간 투여 후 비교하였는데 효능을 입증시키지 못하였다²³⁾.

6. 최근 연구 (Emerging therapeutic target)

여전히 관심은 관절연골 분해 억제에 맞춰지고 있다. 연골추출물 통한 연구, 관절파괴물질인 metalloproteinase를 선택적으로 억제하는 약물, 싸이토카인이나 성장인자(growth factor)에 대한 약물들이 현재 연구 중이거나 임상실험 중에 있다. 연골세포이식이나 조혈모세포이식 기대를 모았으나 외상에 의한 작은 연골결손에만 효과가 있었고 일차성 골관절염에는 해당이 되지 않았다. 이외 유전자 치료도 진행 중에 있다.

결론

골관절염은 많은 유병률과 급속히 증가하는 환자에도 불구하고 아직까지 적절한 치료방법이 없는 실정이다. 연골관절에 초점을 맞춘 치료가 나오고 있지만, 골관절염은 연골뿐 아니라 연골 주위 활막의 염증과 반원상 연골의 변성, 연골하골의 변화 등 여러 변수가 복합되어있는 질환이다. 따라서 이렇게 병인이 복합적으로

얽혀있어 만족할 만한 약제가 아직까지 개발되지 않고 있어 향후 연구에는 여러 가지 요소를 고려한 효과적인 치료를 기대한다.

참고 문헌

- 1) Arthritis prevalence and activity limitations—United States, 1990. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1994;43(24):433-8.
- 2) Kramer JS, Yelin EH, Epstein WV. Social and economic impacts of four musculoskeletal conditions: a studying using national community-based data. J Rheumatol 1983;26:901-7.
- 3) Martin JA, Buckwalter JA. Roles of articular cartilage aging and chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis. Iowa Orthop J 2001;21:1-7.
- 4) Van Baar ME, Assendelft WJ, Dekker J, Oostendorp RA, Bijlsma JW. Effectiveness of exercise therapy in patient with osteoarthritis of the hip or knee. Arthritis Rheum 1999;42:1361-69.
- 5) Meissier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevick MA, Ettinger WH Jr, Pahor M, Williamson JD, et al. Exercise and weight loss in overweight and obese older adults with osteoarthritis. Arthritis Rheum 2004;50:1501-10.
- 6) Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Moskowitz RW. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum 1995;38(11):1541-6.
- 7) Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. Drugs 1986;32(Suppl 4):46-59.
- 8) Dayer P, Collart L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. Drugs 1994;47(Suppl 1):3-7.
- 9) Huskisson EC, Berry H, Gishen P, Jubbs RW, Whitehead J. Effects of anti-inflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. LINK Study Group. Longitudinal investigation of nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis. J Rheumatol 1995;22(10):1941-6.
- 10) Bennett JS, Daugherty A, Herrington D, Greenland P, Roberts H, Taubert KA. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association. Circulation 2005;111(13):1713-6.
- 11) Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2004;329(7461):324-5.
- 12) McCarthy GM, McCarty DJ. Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands. J Rheumatol 1992;19(4):604-7.
- 13) Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D.

- Haraoui B, Martel-Pelletier J, Uthman I, Khy V, Tremblay JL, Bertrand C, Pelletier JP. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(2):370-7.
- 14) Waddell DD, Kolomytkin OV, Dunn S, Marino AA. Hyaluronan suppresses IL-1beta-induced metalloproteinase activity from synovial tissue. *Clin Orthop Relat Res* 2007;465:241-8.
- 15) Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis [see comment]. *JAMA* 2003;290(23):3115-21.
- 16) Altman R, Dean D. Introduction and overview: pain in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18(suppl 2):1-3.
- 17) Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor B. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994;37:529-36.
- 18) Boittin M, Redini F, Loyau C, Pujol JP. Effect of diacerein on the matrix msynthesis and collagenase secretion by cultured joint chondrocytes in rabbit. *Rev Rhum Ed Fr* 1993;60:685-765.
- 19) Pavelka K, Trc T, Karpas K, Vitek P, Sedlácková M, Vlasáková V, et al. The efficacy and safety of diacerein in 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(12):4055-64.
- 20) Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*.2006;354(8):795-808.
- 21) Michel BA, Stuki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, Uebelhart D. Chondroitin 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:779-86.
- 22) Spector TD, Conaghan PG, Buckland-Wright JC, Garnero P, Cline GA, Beary JF, et al. Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R625-33.
- 23) Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP, Lane KA, Buckwalter KA. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(7):2015-25.