



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

lek. med. Krzysztof Błęcha

**Rola suplementacji diety i fitoterapii w
profilaktyce i leczeniu chorób narządu ruchu**

Praca doktorska

Promotor: Dr hab. n. med. Dorota Waśko-Czopnik

Wrocław, 2023

Spis treści

1.	UZASADNIENIE TEMATU PRACY DOKTORSKIEJ	4
1.1	Cel i zakres pracy	4
2.	WSTĘP.....	5
2.1	Choroby narządu ruchu – charakterystyka, postępowanie terapeutyczne.....	5
2.1.1	Reumatoidalne zapalenie stawów	5
2.1.2	Spondyloartropatie	6
2.1.3	Toczeń rumieniowaty układowy	7
2.1.4	Choroba zwyrodnieniowa stawów	8
2.1.5	Reumatyzm tkanek miękkich	8
2.1.6	Farmakoterapia chorób narządu ruchu	9
2.2	Surowce stosowane w fitoterapii chorób narządu ruchu	12
2.2.1	Kora wierzby	12
2.2.2	Korzeń piwonii	13
2.2.3	Korzeń hakorośli	15
2.2.4	Kłącze kurkumy	16
2.2.5	Kłącze imbiru	18
2.2.6	Owoc róży	19
2.2.7	Żywica kadzidłowca.....	20
2.3	Substancje pochodzenia naturalnego stosowane w terapii chorób narządu ruchu	21
2.3.1	Glukozamina i chondroityna	21
2.3.2	Kwasy tłuszczowe omega-3	22
2.3.3	Witamina D ₃	23
3.	METODYKA PRACY	25
3.1	Charakterystyka wybranych baz danych	25
3.2	Kryteria analizy bibliometrycznej	26
4.	WYNIKI.....	27
4.1	Surowce roślinne	27
4.1.1	Kora wierzby	27
4.1.2	Korzeń piwonii	34
4.1.3	Korzeń hakorośli	40
4.1.4	Kłącze kurkumy	47
4.1.5	Kłącze imbiru	64
4.1.6	Owoc róży	76
4.1.7	Żywica kadzidłowca.....	80

4.2	Substancje pochodzenia naturalnego inne niż roślinne	91
4.2.1	Glukozamina i chondroityna	91
4.2.2	Kwasy tłuszczowe omega-3: EPA i DHA.....	126
4.2.3	Witamina D ₃	140
5.	DYSKUSJA I WNIOSKI.....	150
	Streszczenie pracy doktorskiej	158
	The summary of PhD Thesis	160
	Spis tabel	162
	Wykaz skrótów.....	163
	Bibliografia.....	165

1. UZASADNIENIE TEMATU PRACY DOKTORSKIEJ

1.1. Cel i zakres pracy

Choroby narządu ruchu stanowią coraz częstszą przyczynę porad lekarskich. Leczenie tych schorzeń obejmuje terapię zarówno lekami syntetycznymi, jak i pochodzenia naturalnego. W związku ze stale wzrastającą liczbą informacji dotyczących stosowania preparatów pochodzenia naturalnego istotną staje się weryfikacja ich rzeczywistej skuteczności terapeutycznej. W niniejszej pracy podjęto próbę rzetelnej oceny znaczenia fitoterapii i suplementacji diety w profilaktyce i leczeniu chorób narządu ruchu na podstawie aktualnie dostępnych publikacji naukowych. W tym celu dokonano przeglądu renomowanych baz danych, skupiając się na wnioskach z badań prowadzonych na ludziach. Opracowanie powinno stanowić aktualne „kompedium” dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników służby zdrowia, którzy w swojej praktyce stosują, bądź rozważają stosowanie surowców naturalnych jako elementu terapii. Podsumowanie dostarczy między innymi odpowiedzi na następujące pytania badawcze:

- a) Czy wyniki badań naukowych potwierdzają, że substancje pochodzenia naturalnego powinny być stosowane w terapii i profilaktyce chorób narządu ruchu?
- b) Czy istnieją badania kliniczne potwierdzające korzyść z łącznego stosowania leków syntetycznych i surowców naturalnych?
- c) Czy lepiej stosować w terapii pojedyncze substancje/surowce, czy też ich kompozycje?
- d) Czy istnieją podstawy naukowe, aby wybrane substancje/surowce uznawane dotychczas za suplementy diety zyskały status leku?
- e) Jakie dawki wybranych surowców naturalnych są optymalne według dostępnej literatury i aktualnego przeglądu?

Zawarte wnioski, sugestie i wskazówki służyć mogą jako źródło informacji w profilaktyce i leczeniu chorób narządu ruchu z wykorzystaniem racjonalnej fitoterapii i suplementacji diety.

2. WSTĘP

2.1 Choroby narządu ruchu – charakterystyka, postępowanie terapeutyczne

Według aktualnych danych udostępnionych przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych aż 70% osób dorosłych w Polsce doświadcza bólów kręgosłupa. 23% Polaków w wieku około 40 lat skarży się na częste bóle odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa. Jednak jedynie 49% osób, które doświadczają bólów kręgosłupa, decyduje się na pomoc specjalistów, w dodatku robią to dopiero wtedy, gdy dolegliwości zaczynają znacząco utrudniać codzienne funkcjonowanie. Ponadto 44% osób wykonujących pracę biurową cierpi na bóle kręgosłupa w odcinku szyjnym, bóle barków i okolic nadgarstków. [1] Jak wynika ze statystyk Zakładu Ubezpieczeń Społecznych, w 2020 roku choroby narządu ruchu były najczęstszą przyczyną absencji w pracy. Stanowiły one 15,4 % wszystkich dni niezdolności do pracy. [2]

Choroby reumatyczne dotyczą znacznej części populacji europejskiej. Według oświadczenia Parlamentu Europejskiego w sprawie chorób reumatycznych (2009/C 285 E/11) nawet 40% społeczeństwa cierpi na dolegliwości reumatyczne ze strony narządu ruchu. Istotne jest, że choroby reumatyczne mają charakter przewlekły, prowadzą do niepełnosprawności, przez co ograniczają możliwość wykonywania pracy zawodowej. Wśród schorzeń zwyrodnieniowych najczęściej diagnozowana jest choroba zwyrodnieniowa stawów. Z kolei najniebezpieczniejsze dla zdrowia są choroby zapalne.

2.1.1. Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej o podłożu antyimmunologicznym. Mimo, że jest to choroba objawiająca się głównie w obrębie stawów, prowadzi może również do uszkodzenia narządów wewnętrznych. Dodatkowo RZS zwiększa prawdopodobieństwo zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ryzyko zgonów. W przypadku zdiagnozowania tego schorzenia u rodziców, prawdopodobieństwo wystąpienia tej choroby u dzieci wzrasta nawet dziesięciokrotnie. W patogenezie choroby rolę odgrywają również infekcje oraz czynniki środowiskowe, takie jak palenie tytoniu. RZS trójrotnie częściej występuje u kobiet, a szczyt zachorowalności dotyczy osób pomiędzy 50 a 60 rokiem życia. Istnieją przesłanki epidemiologiczne świadczące o tym, że rodzaj diety ma wpływ na rozwój choroby. [3]

Przyczyny zachorowań na RZS nie są w pełni poznane. Wiadomo, że jest to choroba o podłożu autoimmunologicznym. Autoimmunizacja jest reakcją immunologiczną organizmu skierowaną przeciwko własnym antygenom. Powodowana jest ona przez utratę zdolności odróżniania antygenów obcych od własnych przez wadliwie funkcjonujący układ odpornościowy. Uważa się, że jedną z głównych przyczyn są pewne genetyczne predyspozycje, które wiążą się z określonym haplotypem układu HLA. W przypadku RZS przejawia się to przede wszystkim obecnością antygenów MHC klasy II. Genetyczna predyspozycja w przypadku chorób autoimmunologicznych musi jednak wiązać się ze współistnieniem pewnych czynników środowiskowych. Mogą to być infekcje, stosowane leki, czynniki dietetyczne, stres, a nawet promieniowanie ultrafioletowe. Predysponować do powstania RZS mogą także czynniki hormonalne. To w nich upatruje się częstszego występowania tego schorzenia u kobiet, analogicznie do choroby Hashimoto, która od 10 do 20 razy częściej dotyczy płci żeńskiej. Zaobserwowano również, że mężczyźni chorujący na RZS mają niższe stężenie testosteronu w porównaniu z grupą mężczyzn zdrowych. [4]

W patogenezie RZS dominującą rolę odgrywa różnicowanie limfocytów Th0 do limfocytów Th1 i Th17. Aktywowane przez nie makrofagi uwalniają interleukinę IL-1 oraz czynnik martwicy nowotworu (TNF- α), co z kolei powoduje uwalnianie innych cytokin i chemokin zapalnych. Wzrost poziomu cytokin zapalnych aktywuje synowioocyty B, neutrofile i makrofagi. W ten sposób tworzy się błędne koło. [5] Do uszkodzenia chrząstki i kości oraz niszczenia stawów w RZS, prócz napływu komórek zapalnych, prowadzi również uwalnianie metaloproteinaz, spowodowane nadmierną aktywacją osteoklastów i fibroblastów przez limfocyty Th1 i Th17. [5,6] Cytokiny prozapalne (IL-1, TNF- α) aktywują cyklooksygenazę (COX-2) oraz wytwarzanie tlenku azotu NO. IL-1, IL-2 i TNF- α , które uważane są za najważniejsze, najbardziej istotne substancje wpływające na progresję choroby:

- ułatwiają migrację limfocytów, makrofagów i neutrofilów do jamy stawowej,
- zwiększają wydzielanie metaloproteinaz przez synowioocyty, przez co wpływają na destrukcję chrząstki stawowej i kości,
- sprzyjają powstawaniu niedokrwistości, nadpłytkowości oraz utracie masy ciała,
- zwiększają wrażliwość nocyceptywnych włókien bólowych na prostaglandyny. [3]

2.1.2. Spondyloartropatie

Drugimi co do częstości występowania chorobami zapalnymi stawów są tzw. spondyloartropatie:

- a) Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) to przewlekły, w większości przypadków postępujący proces zapalny. Dolegliwości obejmują głównie stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa. Choroba prowadzi do ich stopniowego usztywnienia. Objawy nie dotyczą jedynie stawów kręgosłupa, manifestują się także poprzez zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej bądź zastawek aorty. Mogą im towarzyszyć zmiany w obrębie jelit, błon śluzowych, skóry. Choroba 2-3 razy częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Częstość występowania ZZSK ocenia się na 0,3 – 1,5% populacji. Etiologia schorzenia nie jest znana. W patogenezie ważną rolę odgrywają limfocyty T oraz TNF- α . Proces zapalny jest indukowany przez cytokiny prozapalne IL23, IL17, IL6. [7]
- b) Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) dotyczy stawów kręgosłupa jak i stawów obwodowych oraz przyczepów ścięgnistych. Jest schorzeniem towarzyszącym łuszczycy, która występuje u około 2% populacji. U 5-30% osób z łuszczycą pojawiają się zmiany stawowe pod postacią ŁZS. Przyczyna choroby jest nieznana. Jednak istnieją predyspozycje genetyczne. Częstość występowania schorzenia u dzieci, u których oboje rodzice chorowali na ŁZS, jest 50% większa niż u populacji ogólnej. Uważa się, że czynniki które mogą wywołać ŁZS u osób predysponowanych do tego to urazy i zakażenia wirusowe oraz bakteryjne. [8]

2.1.3. Toczeń rumieniowaty układowy

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) najczęściej objawia się na poziomie skóry i błon śluzowych, a także w układzie mięśniowo-szkieletowym. Choroba lokalizuje się także w nerkach, a najciężej przebiega, gdy zajmuje układy sercowo-naczyniowy i nerwowy oraz płuca. Przebieg jest wieloletni z okresami remisji. Przyczyna choroby nie jest znana. Uważa się, że do czynników sprzyjających rozwojowi TRU należą:

- czynniki genetyczne,
- czynniki hormonalne (kobiety w okresie rozrodczym chorują nawet 15 razy częściej),
- czynniki środowiskowe (światło słoneczne może wywołać zaostrzenie się objawów choroby; do czynników środowiskowych należy dołączyć także palenie papierosów, działanie niektórych leków oraz innych substancji chemicznych),

- czynniki infekcyjne (np. infekcje wirusowe biorą udział w inicjacji i przedłużaniu się stanu chorobowego),
- złożone zaburzenia immunologiczne, których cechą charakterystyczną jest wytworzenie się kompleksów immunologicznych ANA z antygenami i osadzanie się ich w tkankach. [9]

W przebiegu TRU dochodzi do zmian chorobowych w obrębie układu ruchu. W konsekwencji mogą powstać zniekształcenia podobne do tych, które powstają w przebiegu RZS.

2.1.4. Choroba zwyrodnieniowa stawów

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS) jest najczęstszą chorobą zlokalizowaną w narządzie ruchu. Charakterystyczne dla niej zmiany histopatologiczne znajdują się u wszystkich ludzi, którzy przekroczyli 55 rok życia. Ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem oraz na skutek nadwagi, obciążającej pracy fizycznej bądź zmian genetycznych obejmujących włókna kolagenowe i inne. ChZS toczy się w obrębie:

- chrząstki stawowej,
- tkanki kostnej,
- torebki stawowej,
- aparatu więzadłowego i ścięgniętego.

Chrząstka ulega stopniowej destrukcji czego konsekwencją jest zmniejszanie się jej wysokości. Zmianom tym towarzyszy aktywacja metaloproteinaz i zwiększona ekspresja cytokin prozapalnych. W podchrzęstnej warstwie tkanki kostnej tworzą się geody – torbiele zwyrodnieniowe. Dochodzi do sklerotyzacji (zagęszczenia tkanki kostnej), powstają osteofity (wyrośla kostne). W błonie maziowej, w której toczy się proces zapalny, spotyka się nacieki fibroblastów i limfocytów. Czasami w jamie stawowej może pojawić się wysięk, zwłaszcza po urazach bądź przeciążeniach stawów. Charakterystyczne zmiany to zmniejszanie się elastyczności oraz pogrubienie torebki stawowej i więzadeł. [10]

2.1.5. Reumatyzm tkanek miękkich

Przyczyną reumatyzmu tkanek miękkich są urazy i przeciążenia wynikające z charakteru pracy bądź aktywności sportowej. Dolegliwości zlokalizowane są w tkankach okołostawowych i w mięśniach. Dotyczą ścięgien z ich przyczepami i pochewkami, więzadeł, a także kaletek maziowych. Do tej grupy schorzeń zalicza się również fibromialgię, która

występuje 2-4% populacji (8-krotnie częściej u kobiet, zwłaszcza w wieku 35-55 lat). Etiologia jest nieznana, jednak wiąże się ją ze stresem psychicznym. Jedną z koncepcji sugeruje, iż przyczyną jest zaburzenie przewodnictwa w synapsach serotoninergetycznych. Znaczenie zaburzeń emocjonalnych potwierdza również fakt, że chorobą uznaną za tożsamą z fibromialgią jest zespół przewlekłego zmęczenia. [11]

2.1.6. Farmakoterapia chorób narządu ruchu

Postępowanie z chorym cierpiącym na dolegliwości zlokalizowane w narządzie ruchu powinno być wielokierunkowe i obejmować różne rodzaje terapii. Należy brać pod uwagę, jako profilaktykę pierwotną i wtórną, edukację pacjenta oraz korzystać z rehabilitacji (fizjoterapii jak i leczenia uzdrowiskowego). W uzasadnionych przypadkach pacjent, zwłaszcza przewlekle chory, powinien znajdować się pod opieką psychoterapeuty. Możliwa jest konieczność leczenia operacyjnego. Dotyczy to zarówno procesów zwyrodnieniowych stawów, jak i chorób zapalnych, w szczególności RZS.

W leczeniu chorób narządu ruchu w ostatnich latach dokonał się istotny przełom. Podstawową rolę odgrywa nowoczesna farmakoterapia. Tyczy się to szczególnie chorób zapalnych o podłożu autoimmunologicznym. Terapię można uzupełnić o leki i surowce naturalne. Jest to zgodne ze strategią Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), która zaleca implementację medycyny tradycyjnej do aktualnie stosowanych procedur leczniczych. [12]

Podstawą terapii schorzeń narządu ruchu o podłożu zapalnym są leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCH). Ich nadrzędną rolą jest hamowanie progresji choroby, łagodzą także jej objawy. Wśród LMPCH znajdują się leki klasyczne (takie jak metotreksat) oraz biologiczne.

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Sojuszu Stowarzyszeń Reumatologicznych (EULAR) z 2019 roku w pierwszym etapie leczenia podaje się leki modyfikujące przebieg choroby wraz z glikokortykosteroidami (GKS). [13] GKS, które łagodzą dolegliwości związane z chorobą, stosuje się w małych dawkach, poniżej 10 mg przez ograniczony okres czasu (zaleca się stosowanie GKS wraz z lekami modyfikującymi przebieg choroby nie dłużej niż 6 miesięcy), gdyż ich przewlekłe stosowanie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Prócz GKS do łagodzenia dolegliwości związanych z chorobami narządu ruchu wykorzystuje się także niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz inne leki o działaniu przeciwbólowym. Zalecając leki z grupy NLPZ również należy brać pod uwagę

nie tylko ich skuteczność, ale i ryzyko występowania działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz przewodu pokarmowego.

Leczenie bólu towarzyszącego chorobom narządu ruchu należy prowadzić zgodnie z zaleceniami grupy 3E (ang. Evidence, Expertise, Exchange). Natężenie bólu u chorych z zapaleniem stawów powinno być mierzone za pomocą walidowalnych skal, np. wizualnej skali analogowej (VAS). Pozwala to na dobór najniższych skutecznych dawek leków. W przypadku schorzeń przewlekłych rekomendowany jest paracetamol lub paracetamol w połączeniu z lekami z grupy NLPZ. Można stosować również leki antydepresyjne, rozluźniające napięcie mięśniowe, neuromodulatory wpływające na odbiór bólu, a nawet słabe opioidy. [14]

Lekiem pierwszego rzutu stosowanym w leczeniu RZS, ale także innych chorób o podłożu autoimmunologicznym, jest metotreksat (MTX). Wykazuje działanie immunosupresyjne i przeciwzapalne, jednak zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. MTX jest analogiem kwasu foliowego, który hamuje reduktazę dihydrofolianową. Dlatego terapia z jego wykorzystaniem wymaga wdrożenia suplementacji kwasem foliowym, co może obniżać skuteczność leczenia. Ponadto lek bardzo często, czyli częściej niż 1 raz na 10 przypadków przyjmowania, powoduje utratę apetytu, ból brzucha, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła, nudności, wymioty. Nawet u 10% pacjentów zwiększa aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, ASPAT, fosfatazy zasadowej) i stężenie bilirubiny, zmniejsza odporność na zakażenia, wywołuje zawroty głowy, afazję, niedowłady, drgawki. Stwierdzono, że metotreksat częściej niż raz na 100 przypadków hamuje czynność szpiku kostnego (co objawia się najczęściej leukopenią, a rzadziej małopłytkowością i niedokrwistością), powoduje nieostre widzenie, zapalenie naczyń krwionośnych, krwawienia w różnych częściach ciała. Często (1-10% pacjentów) dochodzi do powikłań płucnych spowodowanych śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej z wysiękiem oraz zgonu związanego z tymi powikłaniami. Co istotne, choroba płuc występuje nagle i niezależnie od czasu terapii, a zmiany z nią związane nie zawsze są w pełni odwracalne. Dlatego podejrzenie takich powikłań (suchy kaszel, skrócenie oddechu, ból w klatce piersiowej, gorączka) wymaga natychmiastowego przerwania leczenia. Uznano, że metotreksat może działać rakotwórczo i genotoksycznie oraz może powodować zaburzenia płodności. [15]

Kolejnym klasycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby reumatoidalnej jest sulfasalazyna. Mechanizm jej działania immunomodulacyjnego nie jest do końca poznany.

Polega na zmniejszeniu liczby aktywowanych limfocytów i zahamowaniu aktywacji limfocytów B. Lek często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów) powoduje bóle głowy i zmniejszenie apetytu, może także prowadzić do potencjalnie śmiertelnej leukopenii, neutropenii i makrocytemii. U mniej niż 1% pacjentów powoduje biegunkę, zapalenie jamy ustnej, zapalenie przyusznicy, depresję, bezsenność. Rzadko (0,01% - 0,1%) wywołuje niedokrwistość, omamy, drgawki, neuropatię obwodową, nacieki w tkance płucnej, duszność, kaszel, krwimocz, zapalenie wątroby. [16]

Leflunomid hamuje aktywność TNF- α oraz produkcję interleukiny IL-2. Wykazuje działanie immunomodulujące poprzez hamowanie produkcji przeciwciał w limfocytach B, zmniejszenie proliferacji limfocytów T i hamowanie migracji do błony maziowej komórek biorących udział w procesie zapalnym. Działania niepożądane związane z terapią leflunomidem, które odnotowywano często to: leukopenia (liczba leukocytów > 2 G/l), lekkie reakcje alergiczne, wysypka, nasilone wypadanie włosów, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, parestezje, ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, zapalenie pochewek ścięgien. Ponadto lek często powoduje jadłowstręt oraz zaburzenia żołądka i jelit takie jak biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia dotyczące błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), bóle brzucha. Leflunomid może zwiększać wartości parametrów czynności wątroby (aktywności aminotransferaz, zwłaszcza aminotransferazy alaninowej (AlAT), rzadziej gamma-GT, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny). Tak jak inne leki o działaniu immunosupresyjnym, leflunomid zwiększa wrażliwość pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne. [17]

Inne klasyczne LMPCH to cyklosporyna, azatiopryna, hydroksychlorochina oraz związki złota. Do grupy klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby należą także leki celowane, taką substancją jest tofacytynin. Blokuje on przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych przez receptory cytokin prozapalnych biorących udział w aktywacji limfocytów T, B, NK, a także makrofagów. [18]

Leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby wdraża się, gdy leki klasyczne okazują się nieskuteczne bądź też ich działania niepożądane sprawiają, że nie są tolerowane przez pacjenta. Większość z tych leków biologicznych ma za zadanie blokować główne cytokiny prozapalne, szczególnie TNF- α , ale także interleukiny IL-1 β i IL-6. Także ta grupa leków niesie ze sobą ryzyko działań niepożądanych, np. leki z grupy anti-TNF- α dwukrotnie

zwiększają ryzyko reaktywacji przetrwałego zakażenia gruźlicą, zwiększają zachorowalność na chłoniaki, guzy lite, nowotwory skóry, a także na chorobę śródmiąższową płuc. [19]

2.2 Surowce stosowane w fitoterapii chorób narządu ruchu

Substancje pochodzenia roślinnego używane były do leczenia chorób od kilku tysięcy lat. Najstarsze ślady istnienia umiejętności sporządzania i badania leków odnotowano u Sumerów. Początki tej kultury sięgają 4 tysiąclecia p.n.e. Ziołolecznictwo rozprzestrzeniło się na wszystkich kontynentach. Jednym z częstszych powodów stosowania fitoterapii były dolegliwości bólowe. Niniejsze opracowanie dotyczy roślin leczniczych stosowanych na terenie Chin, między innymi korzenia piwonii białej, czy też kłącza imbiru, kłącza kurkumy i żywicy kadzidłowca indyjskiego, wykorzystywanych również na subkontynencie indyjskim. Opisywany w opracowaniu korzeń hakorośli pochodzi z południowo-zachodniej Afryki, natomiast owoc róży i kora wierzby stosowane były tradycyjnie głównie na terenie Europy. W wieku XX fitoterapia zaczynała być stopniowo zastępowana przez leki syntetyczne. Jednak nigdy nie przestała być używana przez lekarzy praktyków. W wieku XXI pod auspicjami Światowej Organizacji Zdrowia rozpoczęto naukową analizę przydatności surowców roślinnych w terapii. Potwierdzono, że metoda ta stosowana jest nadal w 110 ze 120 analizowanych krajów. Sekretarz generalny WHO stwierdził, że medycyna tradycyjna, na czele której znajduje się fitoterapia, jest zasobem ludzkości, z którego należy korzystać. Konsekwencją tych analiz było stworzenie ogólnoświatowej strategii Rozwoju Medycyny Tradycyjnej. Główną ideą tej strategii jest implementacja naturalnych sposobów leczenia do standardowych procedur terapeutycznych. [12]

2.2.1. Kora wierzby

Wierzba jest surowcem zielarskim znanym od kilku tysięcy lat. Wykorzystywano ją w starożytnej Grecji, wspominał o niej m.in. Hipokrates. W średniowieczu znana była jako lek przeciwgorączkowy. Salicynę, główny związek czynny wierzby, odkryto i wprowadzono do leczenia w 1829 roku. Pod koniec XIX wieku substancję tą stosowano powszechnie w dawkach 1-6 g na dobę w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i innych przewlekłych schorzeń reumatycznych stawów. Po tym jak w 1935 roku dokonano syntezy chemicznej kwasu salicylowego, kora wierzby jako surowiec leczniczy straciła na znaczeniu. [20]

Surowcem farmaceutycznym jest wysuszona kora z młodych gałęzi wierzby białej *Salix alba* L. lub purpurowej *Salix purpurea* L. Zawiera do 1,5-3% glikozydów salicylowych (w przeliczeniu na salicynę), 10% garbników, flawonoidy oraz fenolokwasy takie jak kwas salicylowy, kwas kawowy, kwas ferulowy, kwas p-kumarowy. [21] Według monografii Europejskiego Naukowego Stowarzyszenie Fitoterapii (ESCOP) korę wierzby stosuje się w terapii dolegliwości bólowych kręgosłupa (odcinek lędźwiowo-krzyżowy) oraz choroby zwyrodnieniowej stawów o łagodnym przebiegu. Zaleca się stosowanie wodnoalkoholowych lub wodnych ekstraktów w dawkach odpowiadających 120-240 mg salicyny dziennie. [22]

Główne związki czynne surowca, salicyna i jej pochodne, są przekształcane przez bakterie jelitowe do kwasu salicylowego, który działa przeciwzapalnie. Mechanizm działania przeciwzapalnego wyciągu z kory wierzby wiąże się z hamowaniem kaskady kwasu arachidonowego. [21] W odróżnieniu od kwasu acetylosalicylowego, który hamuje syntezę prostaglandyn poprzez acetylację enzymu cyklooksigenazy, kwas salicylowy i salicylany, z uwagi na brak grupy acetylowej, ograniczają syntezę prostaglandyn poprzez hamowanie aktywności COX-2. [23] Co istotne, ilość kwasu salicylowego wytwarzanego z salicyny i jej pochodnych obecnych w surowcu jest niewielka, a działanie ekstraktów z kory wierzby najprawdopodobniej związane jest również z obecnością innych substancji aktywnych. [24] W odróżnieniu od aspiryny wyciąg z kory wierzby nie hamuje agregacji płytek krwi, a więc nie jest wykorzystywany w profilaktyce zatorów zakrzepowych krwi. [21] W 2007 roku pojawiły się natomiast doniesienia, że może być wykorzystywany jako naturalny immunostymulator - wyniki badań na myszach wykazały, że zwiększa sekrecję cytokin typu Th1 i Th2. [25]

2.2.2. Korzeń piwonii

Piwonia biała (łac. *Paeonia lactiflora* Pall.) stosowana jest w tradycyjnej medycynie chińskiej od ponad 1200 lat. Używana była do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego, zapalenia wątroby, bolesnego miesiączkowania, bolesnych skurczów mięśni oraz gorączki. Właściwości terapeutyczne korzenia piwonii zaczęły być weryfikowane przez współczesną naukę w latach osiemdziesiątych ubiegłego stulecia. Doniesienia o jej prozdrowotnym działaniu w chorobach o podłożu autoimmunologicznym są do tego stopnia obiecujące, że Chińska Agencja Leków i Żywności już w 1998 roku zezwoliła na

wprowadzenie na rynek preparatów z korzeniem piwonii jako produktów modyfikujących przebieg chorób reumatoidalnych. [26, 27].

Według oświadczenia Europejskiej Agencji Leków (EMA) z dnia 25 kwietnia 2017 roku nie istnieją wystarczające podstawy, aby uznać ekstrakt z korzenia piwonii białej za roślinny produkt leczniczy. Biorąc pod uwagę zasady ujęte w art. 10a dyrektywy 2001/83/WE, dotychczas nie pojawiły się dowody naukowe jednoznacznie potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ekstraktu z korzenia piwonii białej. Nie posiada on również wystarczająco długiej historii stosowania (co najmniej 30 lat, w tym 15 lat na obszarze Unii Europejskiej), co uniemożliwia zaklasyfikowanie go jako leku na podstawie kryterium tradycyjności. [28]

Przypuszcza się, że działanie terapeutyczne surowca wynika głównie z obecności glikozydów. Według monografii *Paeoniae radix alba* zawartej w Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur. 2424) wysuszony korzeń piwonii białej zawiera co najmniej 1,6 % peonifloryny. W terapii i suplementacji diety prócz odwarów wodnych używa się ekstraktów wodno-alkoholowych z surowca określanych jako TGP (ang. Total Glucosides of Peony). TGP zawiera ponad 15 związków chemicznych, głównie glikozydy, wśród których dominuje peonifloryna (nawet 90 %). Do innych związków chemicznych wymienianych jako składniki TGP należą hydroksypeoniflorina, paeonina, albifloryna i benzoilpeonifloryna. Jakość TGP określa się poprzez standaryzację na zawartość peonifloryny (nie mniej niż 40 %) [29].

Ekstrakt TGP wykazuje efekt przeciwzapalny poprzez hamowanie uwalniania cytokin IL-1 i TNF- α . Ponadto TGP hamował wytwarzanie mediatorów zapalnych takich jak PGE-2 i leukotrienów B₄, a także tworzenie się NO i reaktywnych form tlenu. [29, 30, 31] Przeciwbólowe własności korzenia piwonii wykazano w badaniach na modelach zwierzęcych, a także w obserwacjach klinicznych [26, 32]. TGP ograniczał nadmierną odpowiedź immunologiczną poprzez hamowanie proliferacji komórek DC1 (komórki dendrytyczne prowadzące do polaryzacji odpowiedzi immunologicznej w kierunku limfocytów Th1) oraz limfocytów Th1 [30]. Wyniki badań prowadzonych dla TGP i peonifloryny na modelach komórkowych i zwierzęcych wykazują ich korzystne oddziaływanie na proporcję limfocytów Th2 i Th Treg względem Th1 i Th17, hamowanie proliferacji limfocytów B oraz synowocytów B, a także ograniczanie produkcji metaloproteinaz [29, 33].

2.2.3. Korzeń hakorośli

Jednym z lepiej udokumentowanych naukowo surowców zielarskich używanych w leczeniu chorób stawów jest korzeń hakorośli (*Harpagophytum procumbens* DC.). Z uwagi na właściwości terapeutyczne hakorośl znana jest w tradycyjnej medycynie Afryki południowej od setek lat. W Europie stosowana była już w latach 60. XX wieku jako środek przeciwbólowy i przeciwzapalny.

Efektywność terapeutyczna korzenia hakorośli stała się przedmiotem oceny EMA. W listopadzie 2016 roku Komitet ds. Ziołowych Produktów Leczniczych (HMPC) przedstawił opinii publicznej podsumowanie dotyczące warunków stosowania korzenia hakorośli. [34] Dokument ten jest informacją dla producentów i personelu medycznego, którzy wykorzystują surowiec lub rozważają to w przyszłości.

Według opinii HMPC oraz monografii EMA podstawą wykorzystania w terapii korzenia hakorośli (zwanego także czarcim pazurem - ang. Devil's claw) jest długa tradycja stosowania surowca (30 lat, w tym co najmniej 15 lat na obszarze Unii Europejskiej), potwierdzająca jego bezpieczeństwo. Korzeń hakorośli działa pomocniczo w przypadku bólu stawów, zaburzeń trawienia bądź utraty apetytu [35]. Efekt terapeutyczny powinien pojawić się po 2-3 miesiącach. Nie znaleziono wystarczających dowodów naukowych, aby korzeń hakorośli zaklasyfikować do substancji leczniczych o ugruntowanym działaniu terapeutycznym.

Dotychczas prowadzone badania *in vitro* dotyczące schorzeń narządu ruchu wskazują na przeciwzapalne i przeciwbólowe właściwości korzenia hakorośli. Takie efekty związane są jednak w dużej mierze z wykorzystywanym rodzajem ekstraktu. Uzyskiwane wyniki zależały m.in. od zastosowanej frakcji oraz od zawartości harpagozydu w ekstrakcie (według Farmakopei Europejskiej suchy korzeń hakorośli zawiera nie mniej niż 1,2% harpagozydu [36]). Co istotne, na działanie surowca wpływ miał nie tylko jeden konkretny związek chemiczny, ale cała grupa substancji biologicznie czynnych. Z kolei badania właściwości przeciwbólowych i przeciwzapalnych na modelach zwierzęcych wykazały, że po dootrzewnowym podaniu surowiec działa efektywniej niż po podaniu doustnym. W indukowanym zapaleniu stawów nie stwierdzano znaczącej poprawy po zażywaniu korzenia hakorośli. Prawdopodobnie brak skuteczności przy stosowaniu doustnym związany jest z działaniem kwasu żołądkowego [37].

Korzeń hakorośli wykazuje działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie uwalniania TNF- α oraz interleukin IL-6, IL-1 β i IL-8. Ponadto wykazuje on działanie inhibicyjne wobec wydzielania COX-2, syntazy tlenku azotu (NOS) i 5-lipooksygenazy (5-LOX). Ogranicza to wydzielanie prostaglandyny E-2 (PGE₂) i tlenku azotu NO. Oddziaływanie ekstraktów z korzenia hakorośli na proces zapalny jest zatem szersze niż leków z grupy NLPZ. Ekstrakt z korzenia hakorośli posiada także właściwości antyoksydacyjne z uwagi na zawartość flawonoidów oraz roślinnych związków fenolowych. [38]

2.2.4. Kłącze kurkumy

Ostryż długi posiada bardzo długą historię stosowania, zwłaszcza w tradycyjnej medycynie subkontynentu indyjskiego. Surowcem używanym do celów leczniczych jest kłącze rośliny. Głównym czynnikiem o właściwościach prozdrowotnych jest kurkumina. Jej szerokie spektrum działania terapeutycznego obejmuje wiele jednostek chorobowych. Ze względu na przeciwzapalne i przeciwobrzękowe właściwości używana jest w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów, a także reumatoidalnego zapalenia stawów. Ogranicza proces zapalny poprzez zmniejszenie syntezy COX-2 i 5-LOX. [39] Ponadto hamuje aktywację czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, a także wydzielanie wielu cytokin prozapalnych, m.in. IL-1, IL-6, IL-8. [40]

Podwyższone poziomy cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α , IL-1 β i IL-6, prowadzą do uszkodzenia chrząstki i erozji kości poprzez zwiększenie nacieku komórek zapalnych, aktywacji osteoklastów i resorpcji kości. Czynniki te nasilają również stan zapalny w stawach zwiększając produkcję COX-2 i PGE₂. Kurkumina znacząco redukowała wymienione markery stanu zapalnego, hamowała także aktywność osteoklastów. Działała antyoksydacyjnie, co jest istotne, gdyż wolne rodniki odgrywają pośrednią rolę w uszkodzeniu stawów. Ponadto regulowała odpowiedź immunologiczną poprzez modulację aktywności limfocytów T i makrofagów oraz liczby neutrofilii. [41]

W artykule przeglądowym opublikowanym w 2021 roku podsumowano działanie kurkuminy na wybrane komórki układu immunologicznego zaangażowane w przebieg RZS (Tabela 1) [42]:

Tabela 1. Wpływ kurkumy na wybrane komórki układu immunologicznego.

Makrofagi	Synwicyty	Osteoklasty	Limfocyty	Neutrofile	Chondrocyty
apoptoza ↑	prolifерacja ↓	tworzenie ↓	IL-10 ↑	apoptoza ↑	dojrzewanie ↑
COX-2 ↓	COX-2 ↓	dojrzewanie ↓	prolifерacja ↓	migracja ↓	apoptoza ↓
NF-κB ↓	NF-κB ↓		IL-4 ↓	aktywacja ↓	COX-2 ↓
	IL-1β ↓		IL-5 ↓		NF-κB ↓
	TNF-α ↓				

(gdzie: ↑ - „sprzyja”, ↓ - „nie sprzyja”)

Wpływ kurkuminy na zaburzenia metaboliczne i procesy autoimmunologiczne może być związany nie tylko z biodostępnością substancji czynnej w organizmie, ale i z jej korzystnym wpływem na funkcjonowanie przewodu pokarmowego. [41]

RZS ma wpływ na parametry hematologiczne. Może powodować niedokrwistość, niewielką leukocytozę z prawidłowym obrazem odsetkowym, a w bardzo aktywnej postaci choroby nadpłytkowość. Banji i wsp. [43] wykazali, że 100 mg/kg kurkuminy znacząco zwiększa stężenie czerwonych krwinek i hemoglobiny. Wyniki badań na modelu zwierzęcym (szczury z indukowanym zapaleniem stawów) sugerują, że kurkumina może także obniżać poziom białych krwinek. [41]

Przeprowadzono badania naukowe pozwalające ocenić efektywność terapeutyczną połączeń kurkuminy z innymi surowcami naturalnymi. Terapia imbirem i kurkumą, podawanymi w dobowej dawce po 200 mg/kg masy ciała, wdrożona u szczurów z indukowanym zapaleniem stawów, przynosiła lepsze efekty niż indometacyna w łagodzeniu objawów stawowych (naciek komórkowy, przerost mazi stawowej, tworzenie łuszczyki, przestrzeń stawowa, zwężenie i erozja kości i chrząstki) i pozastawowych (utrata przyrostu masy ciała, leukocytoza i trombocytoza krwi, niedobór żelaza, niedokrwistość, hipalbuminemia i globulinemia w surowicy, zaburzenia czynności nerek, ryzyko chorób sercowo-naczyniowych). [44]

Kompozycja sporządzona z ekstraktów z kłącza *Curcuma longa*, owoców *Terminalia chebula* i żywicy *Boswellia serrata* znacząco hamowała indukowane przez jodooctan sodu u szczurów objawy choroby zwyrodnieniowej stawów. Redukcji uległy: ilość cytokin w mazi stawowej, uszkodzenia chrząstki, poziom ekspresji mediatorów/cytokin prozapalnych i metaloproteinaz

w chrząstce stawowej. [45] Z kolei równoczesne podawanie kurkuminy i kwasu foliowego szczerom zmniejszało wywołane metotreksatem zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego. [46]

2.2.5. Kłącze imbiru

Obecnie imbir jest często używany jako przyprawa, nie należy jednak zapominać o licznych właściwościach farmakologicznych tej rośliny. Jest to bylina uprawiana w strefie podzwrotnikowej, a surowcem terapeutycznym jest jej kłącze. Od 5 tys. lat jest składnikiem leków stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej oraz medycynie ajurwedyjskiej w przypadku artretyzmu, reumatyzmu, bóli mięśni, bólu gardła, skurczy, zaparc, niestrawności, wymiotów, nadciśnienia, demencji, gorączki, chorób zakaźnych i robaczych. W kłączu imbiru zidentyfikowano kilkaset związków chemicznych, w tym gingerole, które uważa się za główne substancje o działaniu prozdrowotnym. Poza tym w skład rośliny wchodzi betakaroten, kapsaicyna, kurkumina, kwas kawowy, a nawet salicylany. Obecnie prowadzone badania mają na celu izolację i identyfikację aktywnych składników imbiru, naukową weryfikację działania farmakologicznego surowca oraz uzasadnienie stosowania imbiru w wybranych stanach chorobowych. Potencjał imbiru i wyizolowanych z niego związków obejmuje między innymi działanie przeciwzapalne, immunomodulujące, antyoksydacyjne, przeciwnowotworowe, przeciwhiperlipidemiczne, przeciwlipidemiczne i przeciwwymiotne. [47] Imbir ogranicza syntezę cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, TNF- α i IL-8. Dzięki supresji TNF- α blokuje aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego kapp B (NF- κ B), hamuje także ekspresję COX-2 i 5-LOX. [48, 49]

Właściwości przeciwbólowe i przeciwzapalne kłącza imbiru wykorzystuje się w fitoterapii schorzeń reumatycznych, w tym w zapaleniu stawów oraz w bólach towarzyszących zmianom zwyrodnieniowym. Surowiec wpływa na odczuwanie bólu, gdyż jest agonistą receptora waniloidowego obecnego w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym. Ponadto działa podobnie do NLPZ, jednak w sposób bardziej selektywny, gdyż blokując COX-2, nie wpływa na cyklooksygenazę-1 (COX-1). Dzięki temu uzyskany efekt przeciwzapalny nie wiąże się z działaniami niepożądanymi charakterystycznymi dla niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Imbir nie zaburza funkcjonowania przewodu pokarmowego, wręcz przeciwnie, sprzyja trawieniu i oraz zwiększa ilość prostaglandyn, chroniąc błonę śluzową żołądka. [50, 51] Uwzględniając, że silnie stymuluje wydzielanie soków trawiennych, nie

zaleca się go jednak u osób cierpiących na ostry stan zapalny błony śluzowej żołądka oraz u osób z aktywną chorobą wrzodową żołądka (może on u nich powodować zaburzenia w funkcjonowaniu układu pokarmowego charakterystyczne dla niesteroidowych leków przeciwzapalnych). Według monografii WHO istnieje także możliwość interakcji składników rośliny z lekami przeciwzakrzepowymi, co zwiększa ryzyko krwawienia, jednak nie są to informacje jednoznacznie potwierdzone. [52]

2.2.6. Owoc róży

Dzika róża była wykorzystywana od tysięcy lat jako źródło olejku zapachowego, który był popularnym składnikiem perfum. Mniejszą wagę przywiązywano do owoców tej rośliny, mimo jej walorów prozdrowotnych. Owoce róży są między innymi bogatym źródłem witaminy C. W zależności od gatunku jej zawartość może sięgać nawet 12%, ale ilość ta znacznie spada w wyniku długotrwałego przechowywania bądź suszenia. [53] Owoce róży zawierają także glikozydy flawonoidowe, taniny, kwasy: cytrynowy, jabłkowy i chlorogenowy oraz karotenoidy, glikopen i betakaroten. Głównym, bioaktywnym składnikiem owoców *Rosa canina* L. o działaniu przeciwzapalnym może być galaktolipid GOPO. [54] Surowiec stosuje się najczęściej w celu poprawy odporności i uzupełnienia niedoborów witamin (prócz witaminy C zawiera także witaminy A, B₁, B₂, E i K). Zalecany jest w okresach rekonwalescencji, przy osłabieniu, zmęczeniu i przewlekłym stresie. Wskazaniem są również nadmierna kruchość i przepuszczalność naczyń włosowatych oraz schorzenia reumatyczne. [55]

Owoc dzikiej róży działa silnie antyoksydacyjne, dzięki czemu neutralizuje reaktywne formy tlenu i azotu. Uważa się, że to właśnie one są cząsteczkami sygnalizacyjnymi w reakcjach zapalnych i proliferacji. Składniki surowca zmniejszają produkcję cytokin prozapalnych (TNF- α , interferonu- γ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) oraz chemokin, dzięki czemu wpływa on hamująco na progresję choroby zwyrodnieniowej stawów. Owoc róży ograniczał sygnalizację NF- κ B, który ulega nadekspresji w aktywnej chorobie zwyrodnieniowej stawów. Ma to wpływ na hamowanie metaloproteinaz macierzy, które rozkładają kolagen, nasilając niszczenie chrząstki stawowej. Ponadto surowiec oddziaływał na przebieg procesu zapalnego poprzez redukcję enzymów prozapalnych, takich jak COX-1, COX-2 i 5-LOX. [56]

2.2.7. Żywica kadzidłowca

Kadzidłowiec indyjski (*Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr.) jest drzewem występującym w Afryce północnej i północno-wschodniej, na terenie Półwyspu Arabskiego, a także Pakistanu. Surowcem farmaceutycznym jest żywica pozyskiwana z tego drzewa. Zaschnięta żywica poddawana jest rozdrobnieniu do postaci tak zwanego olibanum. Wykorzystywana jest do produkcji kadzidła, stąd też nazwa surowca. Pierwsze wzmianki na temat kadzidłowca pochodzą z Ajurwedy, a także z tradycyjnej medycyny chińskiej. Obie te „szkoły medyczne” stosowały boswellię w przypadku chorób infekcyjnych, gorączki, w chorobach układu krążenia oraz w zapaleniach stawów. *Boswellia* jest surowcem olejkowym, a za najcenniejsze substancje o właściwościach terapeutycznych uważa się kwasy bosweliowe z grupy trójterpenów. [57]

Ekstrakty z gumożywicy *Boswellia serrata*, a także niektóre z ich wyselekcjonowanych składników, w tym właśnie kwasy bosweliowe, w różny sposób wpływały na parametry układu odpornościowego. U myszy niższe dawki preparatów z surowca (≤ 50 mg/kg masy ciała mieszaniny kwasów bosweliowych) wykazywały humoralne działanie immunostymulujące, podczas gdy efekt ten był osłabiany, a nawet odwracany wraz ze wzrostem dawki. Dotyczyło to także proliferacji limfocytów. Kwasy bosweliowe hamowały aktywację NF- κ B, co prowadziło do zmniejszenia transkrypcji wielu cytokin, w tym interleukin TNF- α , IL-1 β , IL-2, INF- γ , IL-6, IL-12. Podniesieniu ulegał z kolei poziom IL-4 i IL-10. [58]

Uważa się, że to właśnie kwasy bosweliowe stanowią substancje aktywne odpowiadające za przeciwzapalne działanie boswelli. Spośród nich najważniejsze znaczenie przypisuje się kwasowi acetylo-keto- β -bosweliowemu (AKBA). Monografia kadzidłowca znajduje się w Farmakopei Brytyjskiej z 2009 roku. Zgodnie z jej wymogami w suchym surowcu powinno znajdować się co najmniej 1% AKBA. Kwasy bosweliowe są inhibitorami 5-LOX. AKBA wykazuje najsilniejsze działanie hamujące w stosunku do tego enzymu. Ochronne działanie boswellii na chrząstkę stawową wynika między innymi z tego, że hamuje on wytwarzanie kolagenaz w komórkach maziówki stawów. Kolagenazy prowadzą do degradacji kolagenu, który jest ważnym składnikiem macierzy zewnątrzkomórkowej chrząstki, wpływającej na jej wytrzymałość. Hamujący wpływ na aktywność IL-1 β i TNF- α , które sprzyjają destrukcji tkanki chrzęstnej, tłumaczy chondroprotekcynny efekt surowca. Ponadto cytokina IL-1 β

zmniejsza syntezę proteoglikanów w chrząstce stawowej, co ma znaczenie zarówno w terapii choroby zwyrodnieniowej, jak i w terapii RZS. [59]

2.3 Substancje pochodzenia naturalnego stosowane w terapii chorób narządu ruchu

2.3.1. Glukoamina i chondroityna

Do grupy objawowych wolnodziałających leków stosowanych w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów (SYSADOA, ang. symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis) od kilkadziesiąt lat należą siarczan glukozaminy i siarczan chondroityny. Głównym celem ich podawania jest zmniejszenie postępu procesu zwyrodnieniowego oraz zredukowanie stosowania leków z grupy NLPZ. Przyjmuje się, że glukozamina i chondroityna mogą stymulować wytwarzanie endogennych glikozaminoglikanów przez chondrocyty, czego konsekwencją jest zmniejszenie uszkodzenia chrząstki stawowej i stanu zapalnego oraz redukcja dolegliwości bólowych. Efektów działania tych substancji należy spodziewać się po kilku tygodniach ich regularnego stosowania. [60]

Siarczan chondroityny pozyskuje się z różnych zwierząt, gdyż wchodzi w skład macierzy pozakomórkowej tkanki chrzęstnej. Różni się on budową molekularną, w zależności od gatunku, z którego jest otrzymywany. Jego masa cząsteczkowa waha się w przedziale od 50 do 100 kDa. Rozmiar cząsteczek chondroityny determinuje jej biodostępność w organizmie. W związku z tym chondroityna różni się biodostępnością, która wynosi od 10 do 20%. Farmakopea europejska sugeruje stosowanie surowca pochodzenia wołowego. Siarczan chondroityny posiada właściwości przeciwzapalne, co przejawia się redukcją syntezy TNF- α , IL-6 i IL-1 β . Surowiec wykazuje także działanie antyoksydacyjne. Przypuszcza się, że wpływa on na zwiększenie syntezy kolagenu typu II i proteoglikanów, co wpływa na hamowanie postępu zmian chorobowych w stawach. Jedną z dużych zalet stosowania leków z grupy SYSADOA jest to, że po zakończeniu terapii efekty mogą utrzymywać się nawet kilka miesięcy. [61]

Glukoamina jest aminocukrem i podstawowym składnikiem chityny. Pozyskiwana jest najczęściej z organizmów morskich. U człowieka wchodzi w skład glikozaminoglikanów macierzy chrząstki, przenika do chondrocytów i pobudza powstawanie proteoglikanów. Biodostępność doustna glukozaminy wynosi około 26%. Choć ma bardzo krótki okres półtrwania w surowicy, badania wskazują, że szybko dyfunduje do tkanek. Uważa się, że glukozamina dystrybuowana jest do wątroby, nerek i innych tkanek. Sekcja psów, którym

podano doustnie znakowaną radioizotopem glukozaminę wykazała jej powinowactwo również do chrząstki stawowej. [62] Glukozamina działa protekcyjnie w stosunku do chrząstki stawowej, także z powodu tego, że zmniejsza aktywność enzymów rozkładających chrząstkę. Stymuluje syntezę kolagenu i mazi stawowej. W terapii można stosować jednocześnie obydwie opisane nutraceutyki. W badaniach *in vitro* i modelu zwierzęcym pokazano, że ta taka kompozycja hamuje NF- κ B, który jest mediatorem stanu zapalnego. [63]

2.3.2. Kwasy tłuszczowe omega-3

Kwasy tłuszczowe omega-3 zawierają podwójne wiązanie w łańcuchu węglowodorowym przy trzecim atomie węgla licząc od grupy metylowej. Najprostszym kwasem tłuszczowym omega-3 jest kwas alfa-linolenowy (ALA). Nie jest on syntetyzowany przez zwierzęta, w tym przez ludzi, należy dostarczać go z pożywieniem pochodzenia roślinnego. ALA może być metabolizowany w organizmie do kwasu eikozapentaenowego (EPA) i kwasu dokozaheksaenowego (DHA). Popularnym źródłem kwasów omega-3 są ryby morskie (łosoś, makrele, śledzie), kawior, olej lniany. Mniejsze ich ilości znajdują się także w warzywach liściastych i orzechach włoskich. [64]

EPA i DHA znajdują się w tłuszczach zwierzęcych i są dość drogie w porównaniu do ich prekursora, kwasu alfa-linolenowego, znajdującego się m.in. w oleju lnianym. Jednak sugeruje się niewielki wpływ suplementacji tym kwasem na poziom EPA i DHA w organizmie, a także jego mniejszą efektywność terapeutyczną w porównaniu do kwasów omega-3 o dłuższym łańcuchu. [65] Spożywane wielonienasycone kwasy omega-3 zastępują w błonach komórkowych kwasy nasycone i kwasy wielonienasycone omega-6. Kwasy omega-3 także stanowią substrat dla cyklooksygenazy i lipooksygenazy. Pod wpływem tych enzymów z kwasów omega-3 powstają jednak prostaglandyny i tromboksany serii 3 oraz leukotrieny serii 5, które w odróżnieniu od analogicznych związków serii 2 i 4 wytwarzanych z kwasu arachidonowego (jeden z kwasów omega-6) wykazują dużo słabsze właściwości pozapalne, mogą nawet działać przeciwzapalnie. Kwasy omega-3 są prekursorami do syntezy rezolwin i protektyn - związków odgrywających istotną rolę w procesie wygaszania stanu zapalnego. Dieta bogata w kwasy omega-3 powoduje obniżenie aktywności NF- κ B, co skutkuje obniżeniem intensywności procesu zapalnego. Kwasy omega-3 mogą zmniejszać ekspresję genów białek adhezyjnych na komórkach śródbłonna i leukocytach. Hamuje to ich migrację do ogniska zapalnego. Ponadto zmniejszając ekspresję genów prozapalnych cytokin

(IL-1, IL-8, TNF- α) oraz enzymów (COX, LOX, NOS) są zdolne ograniczać właściwości żerne oraz produkcję reaktywnych form tlenu i azotu przez komórki układu odpornościowego, jak i osłabiać ich chemotaksję w kierunku ogniska zapalnego. Badanie na komórkach ludzkich fibroblastów skóry udowodniło, że kwas DHA stymuluje wzrost syntezy najsilniejszego endogennego antyoksydantu - glutationu. Nasila ekspresję genów enzymów zaangażowanych w jego syntezę. Kwasy omega-3 podnoszą aktywność enzymu antyoksydacyjnego - dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) - prawdopodobnie poprzez wzrost ekspresji genu kodującego ten enzym. Dzięki temu zwiększają poziom obrony przeciw wolnym rodnikom, których aktywność rośnie w procesie zapalnym. [66]

EPA i DHA wykazują nie tylko właściwości przeciwzapalne, ale także pomagają przywrócić homeostazę tkanek po zapaleniu. Metabolizm kwasów omega-3 może prowadzić do powstania serii resolwin, marezyn i protektyn, które są w stanie neutralizować stany zapalne. Resolwiny stanowią produkty powstające w fazie wygaszania stanu zapalnego. W zależności od kwasu tłuszczowego, z którego są syntetyzowane wyróżniono pochodne EPA – resolwiny z rodziny E (RvE) – oraz DHA – resolwiny z rodziny D (RvD). RvE1, RvD1 i protektyna D1 okazały się zdolne do zapobiegania przezśródbłonkowej migracji neutrofilii; RvD1 i protektyna D1 mogą hamować wytwarzanie IL-1 β , ponadto protektyna D1 hamowała wytwarzanie TNF- α . [67, 68]

2.3.3. Witamina D₃

Suplementacja diety i leczenie witaminą D w chorobach narządu ruchu ma długą historię stosowania. Odkrycia dokonał w 1921 roku Elmer V. McCollum. Jednakże już doktor Jędrzej Śniadecki w 1822 roku, prowadząc obserwację dzieci z krzywicą, opisał metodę leczenia tej choroby kąpielami słonecznymi. Witamina D to nazwa stosowana do grupy rozpuszczalnych w tłuszczach prehormonów, które w organizmie przekształcane są do biologicznie aktywnych metabolitów. Istnieją dwa źródła witaminy D:

1. Ergokalcyferol (D₂), dostarczany do organizmu z pożywieniem, powstaje z ergosterolu w roślinach.
2. Cholekalcyferol (D₃), który powstaje w skórze z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieni UV. [69] Źródłem cholekalcyferolu jest także mięso niektórych ryb, zwłaszcza takich jak węgorz, śledź, łosoś i makrela.

Oba te związki ulegają 25-hydroksylacji w wątrobie i powstają 25-hydroksy-witamina D₂ i 25-hydroksy-witamina D₃, po czym w nerkach na skutek 1- α -hydroksylacji powstają 1,25-dihydroksy-witamina D₂ i 1,25-dihydroksy-witamina D₃, czyli kalcytriol. Jest to najważniejsza metabolicznie aktywna postać witaminy D. [70] Wpływa on na metabolizm kostny poprzez utrzymywanie homeostazy wapnia. Zwiększa między innymi jego wchłanianie w jelicie cienkim oraz wchłanianie zwrotne w nerkach. [71]

Oczywiście rola witaminy D nie ogranicza się jedynie do metabolizmu wapnia i mineralizacji kości. Istotnym efektem fizjologicznym witaminy D jest jej działanie immunomodulujące. Kalcytriol korzystnie wpływa na proporcję limfocytów Th1 i Th17 względem ilości komórek Th2 i Th Treg oraz ogranicza wytwarzane cytokin prozapalnych przy jednoczesnym nasileniu sekrecji cytokin przeciwwzapalnych. Ponadto kalcytriol hamował inwazję synowocytów podobnych do fibroblastów w RZS, zmniejszał ekspresję metaloproteinazy-1 macierzy indukowaną przez IL-1 β , wpływał na różnicowanie się limfocytów B oraz komórek Th17, które pełnią istotną rolę w rozwoju autoimmunizacji. W konsekwencji pozwalał na zmniejszenie stanu zapalnego i ciężkości przebiegu choroby, a hamujący wpływ kalcytriolu na ekspresję metaloproteinazy-1 minimalizował uszkodzenia tkanki chrzęstnej i kostnej. [72]

Ze względu na warunki klimatyczne w Polsce synteza w skórze witaminy D jest ograniczona, a jej niedobory w populacji obejmują najczęściej okres jesienno-zimowy. Stwarza to konieczność uzupełniania niedoborów preparatami witaminowymi. Zalecenie takie powinno być realizowane w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. [73] Szczególne narażenie na deficyt witaminy D stwierdza się w przypadku: podeszłego wieku, okresu dziecięcego, ciąży, karmienia piersią, ciemnej karnacji, ograniczonej ekspozycji skóry na słońce, chorób takich jak zapalenie stawów, niewydolność serca, niedoczynność przysadczycy, schorzenia wątroby, stwardnienie rozsiane, miopatie, niewydolność nerek, osteopatia, łuszczyca, reumatyzm. [70]

3. METODYKA PRACY

3.1. Charakterystyka wybranych baz danych

Analizy bibliometrycznej dokonano w oparciu o następujące bazy danych:

a) SCOPUS

Naukowa baza danych zawierająca literaturę recenzowaną: artykuły z czasopism naukowych, książki, materiały konferencyjne, patenty. Scopus indeksuje treści z około 24 000 czasopism i ponad 7 000 wydawców (według *Scopus Content Coverage Guide*, dane aktualne w styczniu 2020 r.) — wszystkie są rygorystycznie sprawdzane i wybierane przez niezależną komisję recenzentów.

b) PubMed

PubMed obejmuje ponad 34 miliony publikacji z zakresu literatury biomedycznej. Poszczególne tytuły wraz z abstraktami mogą zawierać łącza do pełnych treści tekstowych z PubMed Central oraz witryn internetowych wydawców (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>, dostęp: 19.05.2022 r.).

c) Web of Science

Multidyscyplinarna platforma umożliwiająca przeszukiwanie ponad 9200 renomowanych czasopism na świecie w zakresie 178 dyscyplinach naukowych (<https://clarivate.com/webofsciencegroup/solutions/web-of-science/>, dostęp: 19.05.2022 r.).

oraz opracowania i informacje udostępniane przez:

d) European Medicines Agency (EMA)

e) World Health Organization (WHO)

f) European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)

g) European Commission

3.2 Kryteria analizy bibliometrycznej

Analizy wybranych baz danych (PubMed, Scopus, Web of Science) dokonano w oparciu o indeksy i kryteria wyszukiwania przedstawione w Tabeli 2.

Tabela 2. Indeksy i kryteria wyszukiwania publikacji w wybranych bazach danych.

surowiec/substancja	indeksy	kryteria wyszukiwania
kora wierzby	Osteoarthritis/OA/ Rheumatoid arthritis/RA and Salix alba/Salix purpurea /Willow bark/Salix cortex	tylko próby kliniczne lub randomizowane badania z grupą kontrolną; wykluczono artykuły przeglądowe oraz artykuły z innych obszarów badań np. chemii analitycznej, agronomii
korzeń piwonii	Osteoarthritis/OA/ Rheumatoid arthritis/RA and Paeonia lactiflora/Peony root /Paeoniae radix/TGP	
korzeń hakorośli	Osteoarthritis/OA/ Rheumatoid arthritis/RA and Harpagophytum procumbens/ Harpagophyti radix/Devil's claw	
kłącze kurkumy	Osteoarthritis/OA/ Rheumatoid arthritis/RA and Curcuma longa/Curcuma rhizoma /Curcuma/Turmeric	
kłącze imbiru	Osteoarthritis/OA/ Rheumatoid arthritis/RA and Zingiber officinale/Zingiberis rhizoma /Ginger	
owoc róży	Osteoarthritis/OA/ Rheumatoid arthritis/RA and Rosa canina/Rosae fructus/Dog rose/Rose hip	
kadzidłowiec	Osteoarthritis/OA/ Rheumatoid arthritis/RA and Boswellia serrata	
glukozamina/chondroityna	Osteoarthritis/Rheumatoid arthritis and Glucosamine/Chondroitin	
kwasy tłuszczowe omega-3	Osteoarthritis/Rheumatoid arthritis and Omega-3 fatty acids/PUFA/EPA/DHA	
witamina D ₃	Osteoarthritis/Rheumatoid arthritis and Vitamin D/Vitamin D3	

4. WYNIKI

4.1. Surowce roślinne

4.4.1 Kora wierzby

Tabela 3. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu baz danych dla kory wierzby.

kryteria wyszukiwania	ilość rekordów	ilość rekordów wykluczonych na podstawie przeglądu abstraktów	rekordy uwzględnione w badaniu (6)
baza danych PubMed : only clinical trials or randomized controlled trials	9	4 prace wykluczono: badania in vitro lub na zwierzętach (1), prace dotyczące innych schorzeń (3)	[74], [75], [76], [77],[78]
baza danych Scopus : articles and conference papers (1) (reviews excluded)	21	19 prac wykluczono: publikacje przeglądowe/metaanalizy (10), badania in vitro lub na zwierzętach (2), inny obszar badań (7)	[76], [78]
baza danych Web of Science : only articles and proceedings papers (excluded research areas: Forestry, Environmental Sciences Ecology, Plant Sciences, Agriculture, Biodiversity Conservation, Energy Fuels, Genetics Heredity, Information Science Library Science, Materials Science, Obstetrics Gynecology, Physics)	28	26 prac wykluczono: publikacje przeglądowe/metaanalizy (10), badania in vitro lub na zwierzętach (2), prace dotyczące innych schorzeń (9), inny obszar badań (5)	[76], [79]

Tabela 3. przedstawia wykaz prac uzyskanych w wyniku przeglądu wybranych baz danych dla kory wierzby według przyjętych kryteriów. Badania B. Schmid i współpracowników dotyczyły skuteczności kory wierzby w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów [74, 75]. Jak podali autorzy, inspiracją do weryfikacji efektywności właśnie tego surowca roślinnego były wyniki z pracy W. Schaffner - próba prowadzona w 1997 r. na 20 pacjentach wskazywała na przeciwbólowe właściwości kory wierzby, które wynikały nie tylko z obecności prekursorów kwasu acetylosalicylowego w surowcu (głównie salicyny), ale i innych substancji aktywnych. Ekstrakt z kory wierzby w ilości odpowiadającej 240 mg salicyny/dzień podawano przez 14 dni 39 pacjentom z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego lub kolanowego. Analogicznie 39 pacjentów otrzymywało placebo. Efektywność analizowano monitorując zmiany indeksu choroby zwyrodnieniowej stawów WOMAC (ang. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – za pomocą 100 mm wizualnych skal analogowych oceniano dolegliwości bólowe, sztywność oraz sprawność

funkcjonalną. Wskaźnik WOMAC dotyczący bólu uległ poprawie o 14% w grupie stosującej terapię, podczas gdy pogorszył się o 2% w grupie placebo. Wyniki te, w przeciwieństwie do wskaźników dotyczących sztywności i sprawności czynnościowej, okazały się istotne statystycznie. Ogólne oceny pacjentów potwierdziły pozytywny wpływ leczenia. Działania niepożądane dotyczyły alergicznych zmian na skórze bądź łagodnych dolegliwości ze strony układu pokarmowego, ale co istotne, częściej odnotowywano je w grupie placebo (28 działań niepożądanych) niż w grupie stosującej fitoterapię (17 działań niepożądanych). Co ciekawe, dodatkowy test z zakresu farmakokinetyki przeprowadzony na 10 zdrowych ochotnikach wykazał, że stosowana ilość ekstraktu (odpowiadająca 240 mg salicyny na dzień) prowadzi do uzyskania stężenia kwasu salicylowego w surowicy krwi na poziomie 1,4 mg/l, podczas gdy dawka 500 mg kwasu acetylosalicylowego odpowiada stężeniu 35-50 mg/l. Potwierdzono zatem, że salicyna nie jest jedynym związkiem chemicznym odpowiadającym za przeciwbólowe działanie ekstraktu z kory wierzby. Na końcu publikacji autorzy podali informację, że analogiczne wyniki, potwierdzające skuteczność terapeutyczną ekstraktu z kory wierzby stosowanego w dawce odpowiadającej 240 mg salicyny/dzień, uzyskali badacze w niezależnej próbie klinicznej prowadzonej na 210 pacjentach w Izraelu [80]. Jak się okazało, porównali oni również efektywność terapeutyczną ekstraktu z kory wierzby (grupa 114 pacjentów) i rofekoksybu (dawkowanie: 12,5 mg), będącego selektywnym inhibitorem enzymu COX-2 (grupa 114 pacjentów) [81]. Nie odnotowano znaczącej różnicy w skuteczności między dwoma terapiami w wybranych dawkach (ilość surowca roślinnego odpowiadała 240 mg salicyny na dobę).

Wspomniani wcześniej badacze z Uniwersytetu w Tybindze (B. Schmid i inni) kontynuowali prace dotyczące efektywności terapeutycznej wodno-alkoholowego ekstraktu z kory wierzby. W 2004 roku opublikowali wyniki kolejnych dwóch analiz [76]:

- I) Próba z udziałem 127 osób z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego lub kolanowego. Pacjentom podawano przez 6 tygodni ekstrakt z kory wierzby (w ilości odpowiadającej 240 mg salicyny na dzień, 43 osoby), diklofenak (100 mg na dzień, 43 osoby) lub placebo (41 osób). Wskaźnik bólu według wizualnej analogowej skali WOMAC zmniejszył się o 8 mm (17%) w grupie stosującej korę wierzby i o 23 mm (47%) w grupie stosującej diklofenak, w porównaniu z 5 mm (10%) w grupie placebo. Różnica między grupą pacjentów, w której podawano ekstrakt z kory wierzby a grupą, w której podawano placebo nie była istotna statystycznie, w przeciwieństwie do

różnicy między grupą otrzymującą diklofenak a grupą placebo. Analogicznie wyniki uzyskano dla wskaźników sztywności i sprawności czynnościowej skali WOMAC.

- II) Próba z udziałem 26 osób z RZS. Pacjentom podawano przez 6 tygodni ekstrakt z kory wierzby (w ilości odpowiadającej 240 mg salicyny na dzień, 13 osób) lub placebo (13 osób). Wskaźnik bólu według wizualnej analogowej skali WOMAC zmniejszył się o 8 mm (15%) w grupie stosującej korę wierzby w porównaniu z 2 mm (4%) w grupie placebo. Różnica między grupą pacjentów, w której podawano ekstrakt z kory wierzby a grupą, w której podawano placebo nie była istotna statystycznie. Analogicznie wyniki uzyskano dla wskaźników sztywności i sprawności czynnościowej skali WOMAC.

Ciekawych wyników (choć nie potwierdzonych żadnym testem statystycznym oraz bez uwzględnienia placebo) dostarczyło badanie z 2007 roku, oparte na obserwacji 139 pacjentów ze zwyrodnieniem stawów kolanowych/biodrowych [77]. Lekarz, według uznania, ordynował na 6 tygodni standaryzowany wodno-alkoholowy ekstrakt z kory wierzby w ilości odpowiadającej 240 mg salicyny na dzień (83 pacjentów), 120 mg salicyny na dzień (3 pacjentów) bądź 120-240 mg salicyny na dzień (4 pacjentów). Terapia 41 pacjentów oparta była wyłącznie na leczeniu referencyjnym: Coxibe (8 osób), Diclofenac (20 osób), Ibuprofen (8 osób), Oxicame (4 osoby) i in. (1 osoba). U 8 pacjentów zastosowano terapię łączoną. Skuteczność leczenia oceniano stosując między innymi skalę WOMAC. Na podstawie uzyskanych wyników badacze stwierdzili, że ekstrakt z kory wierzby pozwala na redukcję dolegliwości w stopniu porównywalnym do konwencjonalnie przepisywanych leków, a jego dodatkowym atutem jest mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (w grupie stosującej wyłącznie ekstrakt z kory wierzby nie odnotowano działań niepożądanych, w grupach z leczeniem referencyjnym odnotowano po 1 przypadku refluksu żołądkowo-jelitowego). Jak podkreślili autorzy, surowiec roślinny warto stosować u pacjentów leczonych przewlekłe, u których dolegliwości bólowe są umiarkowane.

W 2013 roku opublikowano wyniki badania dotyczącego stosowania wodnego ekstraktu z kory wierzby u 436 pacjentów z dolegliwościami ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (głównie ból pleców i zwyrodnienie stawów) [78]. Wszyscy pacjenci rozpoczęli terapię stosując standaryzowany ekstrakt z kory wierzby (lek roślinny STW 33-I) w dawce odpowiadającej 240 mg salicyny na dzień. Dodatkowo:

- 268 pacjentów (61,5%) przyjmowało leki inne niż przeciwbólowe,
- 126 pacjentów (28,9%) przyjmowało niesteroidowe leki przeciwzapalne (głównie diklofenak i ibuprofen),
- 17 pacjentów (3,9%) prócz STW33-I przyjmowało niesteroidowe leki przeciwzapalne i opioidy,
- 25 pacjentów (5,7%) przyjmowało inne leki, takie jak gabapentyna.

Już po 3 tygodniach pacjenci odczuli znaczącą poprawę w dolegliwościach bólowych (skala VAS). Po upływie 24 tygodni średnia wartość odpowiadająca nasileniu bólu uległa zmniejszeniu o aż o 45,6%. Wyniki te były zgodne z ogólną oceną skuteczności terapii przez lekarzy. Po pierwszych 3 tygodniach terapii u 27% pacjentów odnotowano całkowitą lub częściową remisję objawów. Po kolejnych 21 tygodniach leczenia (24 tydzień badania) ilość ta wzrosła do 60%. W sumie zgłoszono 176 działań niepożądanych u 106 pacjentów, z czego za cięższe uznano 7. Najczęściej były to zaburzenia w funkcjonowaniu układu pokarmowego takie jak ból w nadbrzuszu, nudności, zaburzenia żołądkowe, niestrawność (45 pacjentów). Następnie wymieniano: objawy grypopodobne, ból, zmęczenie, infekcje, ból stawów. Na podstawie uzyskanych wyników badacze stwierdzili, że ekstrakt z kory wierzby może być stosowany jako podstawowe narzędzie terapeutyczne w przewlekłych, bolesnych schorzeniach układu mięśniowo-szkieletowego oraz w razie potrzeby, może być łączony z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i opioidami.

Prowadzono również badania dotyczące przeciwbólowego i przeciwzapalnego działania suplementu diety, w skład którego wchodził standaryzowany ekstrakt z kory wierzby (dzienna dawka ekstraktu odpowiadała 37,5 mg salicyny). Pozostałe składniki preparatu to: siarczan glukozaminy (1500 mg/dzień), metylosulfonylometan (500 mg/dzień), koncentrat z korzenia imbiru (50 mg/dzień), standaryzowany ekstrakt z *Boswellia serrata* (dzienna dawka ekstraktu odpowiadała 81,25 mg kwasu bosweliowego), ekstrakt z korzenia kurkumy (50 mg/dzień), pieprz cayenne (50 mg) i kwas hialuronowy (4 mg). 8-tygodniowa terapia preparatem pozwoliła na znaczące zmniejszenie dolegliwości bólowych w porównaniu do grupy placebo. Z kolei różnice między poziomami biomarkerów ogólnoustrojowego zapalenia nie były istotne. [79] Niestety, z uwagi na złożony skład suplementu, brak możliwości oceny wpływu ekstraktu z kory wierzby na sumaryczny efekt terapii.

Raport i monografia dotyczące kory wierzby opracowane przez EMA znacząco ugruntowały wiedzę o terapeutycznym wykorzystaniu tego surowca. W podsumowaniu, oceniając korzyści i ryzyko, stwierdzono, że mimo długiego (tradycyjnego) stosowania, przeprowadzono tylko kilka kontrolowanych badań z korą wierzby. Miały one na celu ocenę jej działania przeciwgorączkowego i/lub przeciwbólowego oraz skuteczności w bólach krzyża, chorobie zwyrodnieniowej stawów oraz w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Według opinii ekspertów EMA nie wszystkie z opublikowanych badań charakteryzowała odpowiednia jakość. W związku z tym przeprowadzone badania kliniczne dostarczyły umiarkowanych dowodów na działanie przeciwbólowe ekstraktów z kory wierzby (ilości odpowiadające 240 mg salicyny na dobę). HMPC rekomenduje stosowanie leków z kory wierzby wyłącznie u osób dorosłych. W przypadku bólu pleców lub stawów nie należy ich przyjmować dłużej niż 4 tygodnie. Co istotne, według HMPC istnieją dane bibliograficzne potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo surowca w terapii bólu dolnej części pleców. Przy tych dolegliwościach jego stosowanie uznano za „ugruntowane”. Nieco inne wnioski dotyczą stosowania kory wierzby w przypadku bólu stawów, gorączki związanej z przeziębieniem czy bólu głowy. Wówczas terapia z wykorzystaniem surowca oparta jest wyłącznie o kryterium tradycyjności (wystarczająco długa tradycja stosowania surowca do celów leczniczych). Oznacza to, że nie ma dowodów z badań klinicznych, które jednoznacznie potwierdzają skuteczność surowca w tych dolegliwościach. Ordynowanie kory wierzby przez lekarzy w wymienionych wskazaniach jest możliwe, ponieważ była ona bezpiecznie stosowana w taki sposób przez co najmniej 30 lat (w tym co najmniej 15 lat w krajach UE). [24, 82]

Dane z powyżej przedstawionych publikacji wskazują, że najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi pojawiającymi się w trakcie przyjmowania preparatów z kory wierzby są zaburzenia żołądkowo-jelitowe i reakcje alergiczne. W związku z brakiem odpowiednich danych dotyczących toksyczności kory wierzby, EMA uznała, że zwykłe środki ostrożności dotyczące stosowania salicylanów mają zastosowanie również do kory wierzby. W szczególności preparaty z tego surowca są przeciwwskazane u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia. EMA podaje, że może on wywoływać reakcje alergiczne (wysypka, świąd, pokrzywka, astma) i objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, zgaga), jednak ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów w kontrolowanych badaniach klinicznych, ich częstotliwości nie można dokładnie oszacować. Informacja o leku powinna zawierać ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zaburzeń funkcji

przewodu pokarmowego oraz o istnieniu teoretycznego ryzyka interakcji z lekami z grupy antykoagulantów (między innymi lekami grupy NLPZ).

Jednak, jak wynika z prac S. Chrubasik i in., spożycie ekstraktu z kory wierzby zawierającego 240 mg salicyny dziennie wpływa na agregację płytek krwi w znacznie mniejszym stopniu niż kwasu acetylosalicylowego [83]. Z kolei w badaniu dotyczącym wodnego ekstraktu z kory wierzby STW 33-I u pacjentów stosujących lek roślinny wraz z NLPZ bądź opioidami nie zgłoszono żadnych istotnych interakcji lekowych. [78] Jak podkreślono w monografii EMA, salicylany przenikają przez łożysko, zatem nie zaleca się stosowania preparatów z korą wierzby w ciąży oraz w okresie laktacji. Niewielkie ilości kwasu salicylowanego pojawiają się w mleku matki. [82] W Tabeli 4. przedstawiono podsumowanie zebranych informacji.

Tabela 4. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących kory wierzby.

Ilość rekordów		Ilość analizowanych prac po selekcji		Opracowania
przed selekcją	po selekcji	Analiza skuteczności surowca		EMA: raport, monografia ESCOP: monografia
58	6	5	1	
Wyniki/Wnioski		<p>ChZS: W 2-tygodniowym badaniu surowiec był skuteczniejszy niż placebo (WOMAC, podskala bólu) w dobowej dawce 240 mg salicyny. W 6 tygodniowym badaniu porównawczym z diklofenakiem nie wykazano skuteczności tej samej dawki surowca (WOMAC). Skuteczność dawki porównywalna do 12,5 mg rofekoksybu. W 6-tygodniowym otwartym badaniu surowiec redukował dolegliwości w stopniu porównywalnym do konwencjonalnie przepisywanych leków. Stwierdzono możliwość łączenia terapii z NLPZ i opioidami. W badaniach, gdzie stosowano monoterapię, nie odnotowywano działań niepożądanych.</p> <p>RZS: Brak efektów terapeutycznych (WOMAC) surowca w ilości odpowiadającej 240 mg salicyny.</p>		
Podsumowanie		Surowiec może być skuteczny w przypadku łagodnych dolegliwości związanych z chorobą zwyrodnieniową stawów. Nie odnotowano dotychczas, że może przynosić korzyści w RZS. Rekomendowana dotychczas dawka odpowiada 240 mg salicyny na dzień. Może być wdrażany łącznie z terapią NLPZ czy opioidami. Z uwagi na brak istotnych działań niepożądanych korę wierzby uznano za bezpieczny element terapii. Dla surowca dostępne opracowania EMA i ESCOP.		

4.4.2 Korzeń piwonii

Tabela 5. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu baz danych dla korzenia piwonii.

kryteria wyszukiwania	ilość rekordów	ilość rekordów wykluczonych na podstawie przeglądu abstraktów	rekordy uwzględnione w badaniu (12)
PubMed: only clinical trials or randomized controlled trials	13	6 prac wykluczono: badania in vitro lub na zwierzętach (1), prace dotyczące innych schorzeń (3), inny obszar badań (1), badanie w toku (1)	[84], [85], [86], [87], [88], [89], [90]
Scopus: articles and conference papers (1) (reviews excluded)	113	102 prac wykluczono: publikacje przeglądowe/metaanalizy (17), badania in vitro lub na zwierzętach (52), prace dotyczące innych schorzeń (10), inny obszar badań (22), badanie w toku (1)	[84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94]
Web of Science: only articles and proceedings papers (excluded research areas: Chemistry Analytical, Thermodynamics, Horticulture, Marine Freshwater Biology, Agricultural Engineering, Agronomy, Chemistry Inorganic Nuclear, Computer Sciences, Dentistry Oral Surgery Medicine, Dermatology, Electrochemistry, Energy Fuels, Engineering Electrical Electronic, Engineering Mechanical, Environmental Sciences, Mathematical Computational Biology, Nuclear Science Technology, Psychology Developmental, Water Resources)	105	98 prac wykluczono: publikacje przeglądowe/metaanalizy (4), badania in vitro lub na zwierzętach (43), prace dotyczące innych schorzeń (33), inny obszar badań (17), badanie w toku (1)	[87], [88], [89], [90], [93], [94], [95]

Tabela 5. przedstawia wykaz prac uzyskanych w wyniku przeglądu wybranych baz danych dla korzenia piwonii białej według przyjętych kryteriów. Według raportu EMA dotyczącego *Paeoniae radix alba*, pierwsze badanie efektywności terapeutycznej TGP przeprowadzono w 1993 roku [26, 32]. Obejmowało ono 450 pacjentów z RZS, których podzielono na 2 grupy. Grupie I przez 12 tygodni podawano MTX w dawce 10 mg tygodniowo, grupie II podawano TGP w dawce 1,8 g dziennie. Odpowiedź terapeutyczną uzyskano u 71,7 % pacjentów leczonych TGP oraz u 81,7 % pacjentów leczonych MTX. Zdarzenia niepożądane w grupie TGP wystąpiły u 13,3% pacjentów. Najczęściej była to łagodna biegunka, która ustępowała samoistnie do 2 tygodni.

W 1994 r. w Chinese Pharmacological Bulletin pojawiły się dwa doniesienia dotyczące działania terapeutycznego TGP:

- I) 29 pacjentów z RZS otrzymywało 1,2 - 1,8 g TGP dziennie przez 8 tygodni. Znaczną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych stwierdzono nie tylko w zakresie objawów klinicznych, ale także markerów stanu zapalnego (OB, CRP). W porównaniu z terapią MTX (5 - 15 mg podawanych tygodniowo), odpowiedź po ekstrakcie roślinnym występowała wcześniej, był on także lepiej tolerowany. Według wniosków autorów ujętych w abstrakcie publikacji (pełny tekst dostępny wyłącznie w języku chińskim) TGP posiada właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne [91].
- II) TGP podawano osobom: zdrowej i z RZS. Stwierdzono, że ekstrakt ograniczał wytwarzanie cytokin prozapalnych (IL-1 i IL-2). Według wniosków autorów ujętych w abstrakcie publikacji (pełny tekst dostępny wyłącznie w języku chińskim) działanie terapeutyczne TGP na pacjentów z RZS może być związane z aktywnością immunoregulacyjną [92].

W 2005 roku przeprowadzono kolejną analizę skuteczności TGP w połączeniu z MTX w RZS [84]. Próbę prowadzono przez 3 miesiące. 30 pacjentów otrzymywało doustnie tylko MTX, a 31 pacjentów MTX w połączeniu z TGP. Efekt terapeutyczny odnotowano po 4, 8 i 12 tygodniach. Łączenie MTX z TGP pozwoliło na uzyskanie nieco lepszych efektów niż stosowanie samego MTX. Różnica nie była jednak znacząca. Poziomy OB. i CRP uległy znacznemu obniżeniu w obu grupach, ale spadek w grupie z fitoterapią był większy niż w grupie, w której stosowano wyłącznie MTX.

W 2006 roku w *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine* opublikowano wyniki innej analizy [85]. 80 pacjentów z RZS podzielono losowo na 2 grupy. 40 osób leczono TGP w połączeniu z leflunomidem, 40 osób leczono wyłącznie leflunomidem. Terapia trwała 12 tygodni. Uzyskano istotną różnicę we wskaźniku efektywności leczenia: 97,5% dla terapii z TGP w porównaniu do 85,0% dla grupy otrzymującej jedynie leflunomid. Odnotowywane działania niepożądane nie różniły się znacząco między grupami.

Następne badanie z 2007 r. dotyczące *Paeoniae radix* objęło większą grupę pacjentów [86]. 180 osób z RZS przez 24 tygodnie przyjmowało TGP w połączeniu z MTX, z kolei grupę kontrolną stanowiło 80 pacjentów leczonych sulfasalazyną z MTX. Efekty weryfikowano po 4, 8, 12 i 24 tygodniach. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między wskaźnikami efektywności leczenia uzyskanymi w dwóch grupach. Jednak autorzy w abstrakcie publikacji (pełny tekst dostępny wyłącznie w języku chińskim) podali również informację, że badane

wskaźniki RZS po leczeniu uległy znaczącej poprawie w każdej z grup, z czego w większym stopniu w grupie z TGP.

TGP może hamować nadmierną odpowiedź immunologiczną poprzez hamowanie proliferacji komórek dendrytycznych (DC), prowadzących do polaryzacji odpowiedzi immunologicznej w kierunku limfocytów Th1 oraz limfocytów Th17. Prócz Th1 i Th17, TGP obniża również poziom TNF- α . Świadczy o tym doniesienie z 2012 roku [93]. Próbę prowadzono na 20 pacjentach z RZS, z których 10 otrzymywało przez trzy miesiące TGP w dawce 15 mg/kg masy ciała dziennie.

W 24-tygodniowym randomizowanym badaniu obejmującym 204 pacjentów z RZS oceniono wpływ TGP (1,8 g dziennie wdrożono u 105 pacjentów) na przebieg terapii skojarzonej z MTX i leflunomidem (10 mg/tydzień MTX oraz 20 mg/dzień leflunomidu) [87]. Skuteczność terapeutyczna w grupie stosującej TGP była większa, ale nie na tyle, aby autorzy mogli określić ją jako statystycznie istotną. Kluczowe jednak okazało się potwierdzenie, że TGP wykazywał efekt hepatoprotekcyjny – zapobiegał negatywnemu oddziaływaniu MTX i leflunomidu na wątrobę. Hepatotoksyczność zdefiniowano jako co najmniej 1,5-krotny wzrost w stosunku do górnych granic normy AlAT lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Istotnie rzadszą hepatotoksyczność po 12 tygodniach ($p < 0,001$) zaobserwowano u pacjentów z TGP (9,5%) w stosunku do pacjentów, u których nie wdrożono leku roślinnego (34,8%). W każdej z grup w jednakowym stopniu odnotowywano działania niepożądane związane z terapią. W grupie z TGP pacjenci częściej zgłaszali jednak biegunki.

Innym, ciekawym aspektem efektywności terapeutycznej ekstraktu z *Paeoniae radix* okazał się wpływ na układ odpornościowy w ŁZS [88]. 19 pacjentów z tym schorzeniem otrzymywało przez 12 tygodni 1,8 g TGP dziennie. Do oceny skuteczności terapeutycznej wykorzystano wskaźnik aktywności choroby DAS28 (ang. 28-joint Disease Activity Score). U 6 pacjentów wskaźnik ten uległ poprawie o ponad 25%. U osób tych stwierdzono również zmniejszenie poziomu limfocytów Th Treg, limfocytów Th1 oraz TNF- α . Dlatego autorzy sugerują, że Th Treg i Th1 mogą służyć jako markery prognostyczne do oceny odpowiedzi na leczenie ekstraktem z korzenia piwonii białej w przypadku łuszczykowego zapalenia stawów.

Przebieg 12-tygodniowego badania na 268 pacjentach, opublikowanego w 2015 r., potwierdził hepatochronną funkcję TGP w terapii skojarzonej z leflunomidem (20 mg/dzień) i MTX (10 mg/tydzień) [89]. Częstość występowania nieprawidłowej czynności wątroby w grupie z TGP była znacznie mniejsza niż ta, która odpowiadała grupie kontrolnej (11,38%

vs. 23,26%, $p = 0,013$). Analogicznie do wcześniejszych wyników, skuteczność terapeutyczna w grupie stosującej TGP była większa, ale nie na tyle, aby autorzy mogli określić ją jako statystycznie istotną. Przy terapii z TGP pacjenci również częściej zgłaszali występowanie zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego w postaci biegunek.

Z kolei wdrożenie TGP u 18 pacjentów z autoimmunologicznymi schorzeniami wątroby i dróg żółciowych skutkowało znaczącym obniżeniem poziomów transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, γ -glutamylotranspeptydazy i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi [90]. Wyniki te potwierdzają korzystny wpływ *Paeoniae radix* na czynność wątroby.

Zbadano także wpływ kombinacji TGP z metotreksatem i leflunomidem na pęcherzykowe limfocyty pomocnicze T oraz obraz USG stawów pacjentów z RZS [94]. 268 pacjentów przypisano do dwóch grup: eksperymentalnej (135 pacjentów z RZS) i kontrolnej (133 zdrowych pacjentów). Pacjenci w obu grupach otrzymywali pojedynczą dawkę leflunomidu (10 mg/kg m.c. na dobę) i MTX (7,5 mg/kg m.c. na tydzień). Jednak tylko pacjenci w grupie eksperymentalnej otrzymywali dodatkowo pojedynczą dawkę TGP (0,6 g/kg m.c. dziennie). Skuteczność w grupie eksperymentalnej (93,33%) była znacząco wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej (69,92%), a analizowany poziom limfocytów w grupie eksperymentalnej po leczeniu był istotnie niższy niż w grupie kontrolnej. Po leczeniu zmiany w obrazach USG stawów obwodowych pacjentów z grupy eksperymentalnej były istotnie niższe niż w grupie kontrolnej. Autorzy w podsumowaniu podali, że połączenie TGP, MTX i leflunomidu może skutecznie wzmocnić efekt terapeutyczny poprzez zmniejszenie zmian w obrębie stawów oraz ograniczenie działań niepożądanych wywołanych innymi lekami.

Pacjentów z aktywnym RZS, z uwagi na przewlekły stan zapalny i zaburzenia odporności, charakteryzuje wysoki poziom cholesterolu oraz zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Sprawdzone wpływ wdrożenia TGP u pacjentów z RZS na poziom lipidów we krwi (cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, cholesterolu LDL oraz apolipoprotein ApoA i ApoB), CRP, OB oraz wynik DAS28 [95]. Analiza objęła 12 mężczyzn i 40 kobiet. Wszyscy pacjenci stosowali MTX (10 mg/tydzień) lub leflunomid (10 mg). 30 losowo wybranych osób przyjmowało również 1,8 g TGP dziennie w trzech dawkach podzielonych. Po 6 miesiącach nie odnotowano znaczących statystycznie różnic w wynikach uzyskanych dla dwóch grup. W grupie z TGP zmalał jednak istotnie poziom cholesterolu: całkowitego i LDL.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania surowca w terapii, nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych, cytotoksyczności, mutagennego czy rakotwórczego działania korzenia piwonii białej. U kilkunastu procent badanych pojawiały się łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe, np. biegunki, które ustąpić mogą po zmniejszeniu dawki surowca. Z uwagi na brak danych nie zaleca się jednak stosowania piwonii u dzieci oraz w okresie ciąży i laktacji [96]. Istnieją przesłanki, że wyciągi z rośliny mogą wchodzić w interakcje z lekami przeciwpadaczkowymi, w tym fenytoiną i kwasem walproinowym. Należy również uwzględnić fakt, że uszkodzenie flory jelitowej przy antybiotykoterapii może zakłócać proces rozrywania aglikonów piwonii i teoretycznie zmniejszać jej skuteczność. [32] W tej sytuacji przy stosowaniu surowca warto uzupełnić dietę o probiotyki, prebiotyki i synbiotyki. W Tabeli 6. przedstawiono podsumowanie zebranych informacji.

Tabela 6. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących korzenia piwonii białej.

Ilość rekordów		Ilość analizowanych prac po selekcji		Opracowania
przed selekcją	po selekcji	Analiza skuteczności surowca		EMA: raport WHO: monografia
231	12	12	0	
Wyniki/Wnioski		<p>RZS: Skuteczność 1,8 g TGP dziennie okazała się porównywalna do 10 mg MTX tygodniowo, ponadto TGP był dobrze tolerowany przez pacjentów (odnotowywano łagodną biegunkę, ustępującą samoistnie do 2 tygodni). Odnotowano poprawę w wynikach markerów stanu zapalnego (CRP, OB). W próbie porównawczej podania TGP osobie zdrowej i chorej odnotowano, że surowiec ogranicza wytwarzanie cytokin prozapalnych IL-1 i IL-2. Włączenie TGP do terapii MTX przynosiło niewielką poprawę w redukcji objawów w porównaniu do monoterapii; znaczącą poprawę efektywności uzyskano po wdrożeniu TGP do terapii leflunomidem. Wyniki terapii łączącej MTX i sulfasalazynę oraz terapii MTX z TGP były porównywalne. Wdrożenie TGP do terapii MTX i leflunomidem korzystnie oddziaływało na funkcje wątroby, poziom limfocytów pomocniczych T, obraz USG stawów obwodowych oraz poziom cholesterolu (ogólny, LDL).</p> <p>ŁZS: U ponad 30% z 19 pacjentów odnotowano poprawę DAS28 o co najmniej 25% po wdrożeniu na 12 tygodni 1,8 g TGP dziennie. U osób tych zmniejszeniu uległ poziom limfocytów Th Treg, Th1 i TNF-α.</p>		
Podsumowanie		<p>Nie odnotowano badań dotyczących skuteczności korzenia piwonii w ChZS, zatem brak podstaw, aby zalecać ją w tym przypadku. Analizowane prace dotyczyły działania TGP w terapii RZS. Wyniki wskazują, że warto włączyć surowiec do terapii: łagodził dolegliwości, głównie przez działania immunomodulujące. Nawet jeśli poprawa dolegliwości nie okazała się znacząca, to wdrożenie do terapii nie przynosiło szkody pacjentowi z uwagi na dobrą tolerancję oraz właściwości hepatoprotekcyjne. Korzystne efekty zaobserwowano w badaniu pacjentów z ŁZS, co potwierdza właściwości immunomodulujące ekstraktu.</p>		

4.4.3 Korzeń hakorośli

Tabela 7. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu baz danych dla korzenia hakorośli.

kryteria wyszukiwania	ilość rekordów	ilość rekordów wykluczonych na podstawie przeglądu abstraktów	rekordy uwzględnione w badaniu (13)
baza danych PubMed : only clinical trials or randomized controlled trials	8	1 pracę wykluczono (badanie na zwierzętach)	[97], [98], [99], [100], [101], [102], [103]
baza danych Scopus : articles (reviews, short surveys and book chapters excluded)	35	28 prac wykluczono: publikacje przeglądowe/ metaanalizy (11), badania in vitro lub na zwierzętach (5), inny obszar badań (12)	[100], [101], [103], [104], [105], [106], [107]
baza danych Web of Science : only articles and proceedings papers (excluded research areas: Agronomy, Horticulture, Obstetrics Gynecology, Veterinary Sciences)	21	16 prac wykluczono: publikacje przeglądowe/ metaanalizy (3), badania in vitro lub na zwierzętach (7), inny obszar badań (6)	[99], [101], [107], [108], [109]

Tabela 5. przedstawia wykaz prac uzyskanych w wyniku przeglądu wybranych baz danych dla korzenia hakorośli według przyjętych kryteriów. Pierwsza wzmianka na temat efektywności terapeutycznej ekstraktu z czarciego pazura, na którą natrafiono podczas przeglądu literatury, datowana jest na 1981 rok [104]. Lekarze R. Grahame oraz B. Robinson z londyńskiego Guy's Hospital przeprowadzili sześciotygodniową próbę na 13 pacjentach: z artretyzmem (9 osób), RZS (2 osoby) i artropatią łuszczycową (2 osoby). Zalecono im 1230 mg wodnego ekstraktu z *Harpagophyti radix* dziennie. 12 osób ukończyło badanie, jeden z pacjentów zrezygnował z uwagi na działania niepożądane, takie jak ból głowy, szum w uszach, brak apetytu. Mierzono natężenie bólu, sztywność poranną, indeks stawowy Ritchiego, siłę uścisku, ogólne wrażenia pacjenta, sprawność funkcjonalną. Do analizy pobrano również próbki krwi i moczu. Czterech pacjentów kontynuowało przyjmowanie kortykosteroidów, jeden D-penicylaminy, pięciu salicylanów, jeden chlorochiny, pięciu indometacyny, dziesięciu pochodnych kwasu propionowego. Nie odnotowano znaczących zmian we wszystkich badanych parametrach po wprowadzeniu do terapii ekstraktu z czarciego pazura.

W 2000 roku przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ekstraktu z *Harpagophytum procumbens* w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego i/lub kolanowego [97, 98]. To wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie objęło 122 pacjentów, którzy przez 4 miesiące stosowali 2610 mg sproszkowanego korzenia *H. procumbens* (62 osoby) lub 100 mg diacereinę dziennie (60 osób). Podstawowe kryterium oceny stanowił wskaźnik bólu mierzony za pomocą VAS. Zaobserwowano znacząco mniej nasilone dolegliwości związane z chorobą zwyrodnieniową stawów w obu grupach, a różnice między grupami w zakresie bólu, sprawności funkcjonalnej lub wskaźnika Lequesne'a (ang. Lequesne Functional Index, LFI) nie były statystycznie istotne. Stosowanie leków przeciwbólowych (acetaminofen-kofeina) i NLPZ (diklofenak), a także występowanie działań niepożądanych rzadziej odnotowywano w grupie pacjentów stosujących fitoterapię (w każdej z grup najczęściej zgłaszano biegunki). Według autorów *Harpagophyti radix* był tak samo skuteczny jak lek referencyjny w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego lub biodrowego. Ponadto zmniejszał potrzebę stosowania leków przeciwbólowych, w tym NLPZ.

W tym samym roku w czasopiśmie Reumatologia opublikowano wyniki następnej analizy [106]. 25 pacjentów z RZS i 20 pacjentów z ChZS leczono ekstraktem z korzenia *Harpagophytum procumbens* w dawce 2460 mg dziennie. Przez pierwsze 2 tygodnie terapię łączono z NLPZ, przez kolejne 4 tygodnie stosowano wyłącznie fitoterapię. Podczas leczenia wyłącznie czarcim pazurem nie zaobserwowano istotnych zmian w natężeniu bólu i czasie trwania sztywności porannej (mimo zaprzestania stosowania NLPZ). Skuteczność leku została oceniona jako zadowalająca zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy. Zaobserwowano niewielki spadek stężenia CRP u pacjentów z RZS i statystycznie istotne zmniejszenie stężenia kreatyniny u pacjentów z ChZS po okresie leczenia ekstraktem bez NLPZ. Odnotowano działania niepożądane: krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego podczas terapii skojarzonej (u 1 osoby), epizod napadowego migotania przedsionków (u 1 osoby), silny ból brzucha (u 2 osób), biegunkę (u 5 osób), wypryski skórne (u 1 osoby), zakrzepicę żył powierzchownych (u 1 osoby). W dwóch przypadkach przerwano leczenie. Mimo to badacze uznali, że harpagozyd wydaje się być dobrą alternatywą dla NLPZ ze względu na tolerancję, brak pogorszenia czynności nerek i właściwości przeciwbólowe.

Kolejne wyniki dotyczące efektywności *Harpagophyti radix* w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego i/lub kolanowego opublikowano w 2003 roku [99]. Próba dotyczyła 75 pacjentów, którzy stosowali przez 12 tygodni 2,4 g wodnego ekstraktu z surowca dziennie. Dawka ta odpowiadała 50 mg harpagozydu. Do oceny skuteczności

terapeutycznej wykorzystano skale WOMAC oraz VAS. Odnotowano widoczną poprawę – sumarycznie o 22,9% - w odniesieniu do wskaźnika WOMAC (redukcja bólu o 23,8%, redukcja sztywności o 22,2% oraz poprawa w zakresie sprawności funkcjonalnej o 23,1%). Znacząca była również poprawa w zakresie skali VAS: dolegliwości różnego rodzaju bólu zmniejszone zostały co najmniej o 20%. Tylko u 2 osób wystąpiły działania niepożądane – dolegliwości dyspeptyczne i uczucie pełności. Autorzy w podsumowaniu stwierdzili, że mimo otwartego modelu badania klinicznego, ekstrakt z czarciego pazura wykazuje lecznicze działanie w przypadku artrozy stawu biodrowego lub kolanowego.

Zachęcających do fitoterapii wyników dostarczyło badanie na 259 pacjentach prowadzone w latach 2003-2004 [100]. Osoby ze schorzeniami reumatycznymi, najczęściej zapaleniem stawów, przez 8 tygodni stosowały 960 mg suchego ekstraktu z *H. procumbens* (DER 1,5-3 : 1, ekstrahent: 60% etanol) dziennie. Efekty leczenia analizowano oceniając:

- nasilenie bólu i sztywności oraz ograniczenie sprawności czynnościowej; ostateczne wyniki uzyskano dla 207 pacjentów, w wyniku terapii nasilenie wszystkich mierzonych dolegliwości uległo statystycznie istotnemu zmniejszeniu.

- wskaźnik WOMAC uwzględniający ból, sztywność oraz sprawność funkcjonalną; wyniki uzyskano sumarycznie dla 182 pacjentów; w wyniku terapii nasilenie wszystkich mierzonych dolegliwości uległo statystycznie istotnemu zmniejszeniu.

- wskaźnik choroby zwyrodnieniowej stawów dłoni; średni wynik otrzymany dla 113 pacjentów zmalał istotnie z wartości bazowej $6,5 \pm 5,1$ do $4,5 \pm 4,7$.

- minimalna osiągnięta przy skłonie odległość palców od podłogi (w cm) dla pacjentów z bólami pleców; wyniki otrzymano dla 81 pacjentów; średni dystans uległ znaczącej redukcji z wartości bazowej równej $18,3 \pm 15,0$ cm do $12,9 \pm 12,7$ cm po 8 tygodniach terapii.

- efektywność terapii oceniana przez pacjentów i prowadzących; 120 pacjentów (54,1%) oceniło efektywność terapii jako doskonałą lub dobrą; prowadzący ocenili efektywność terapii jako doskonałą lub dobrą u 118 osób badanych (53,2%).

- kwestionariusz jakości życia SF-12; wyniki uległy znaczącej poprawie (poprawa samopoczucia fizycznego i psychicznego o 10%) w porównaniu do wartości bazowej.

49 działań niepożądanych, prawdopodobnie związanych z fitoterapią, zostało zgłoszonych przez 44 pacjentów, były to głównie łagodne dolegliwości ze strony układu pokarmowego. U 35 pacjentów pobrano również próbki krwi, w celu oceny wpływu terapii na wyniki morfologii oraz funkcji wątroby. Nie stwierdzono istotnych zmian w wartościach uzyskanych na początku oraz po zakończeniu terapii.

Chrubasik i in. przeprowadzili próbę na 114 pacjentach z przewlekłym niespecyficznym bólem krzyża lub bólem związanym ze zwyrodnieniem stawu kolanowego/biodrowego [108]. Badano efekty leczenia suchym ekstraktem *Harpagophytum procumbens* (DER 1,5-2,5:1, ekstrahent: woda). Wszyscy pacjenci otrzymali 2,4 g ekstraktu dobowo, co odpowiadało 60 mg harpagozydu, przez okres 54 tygodni. Pacjenci mogli uzupełniać terapię o inne leki przeciwbólowe w razie potrzeby. Spośród 15 pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii, 9 jako przyczynę podało niewystarczającą ulgę w bólu. Około jedna trzecia ze 114 pacjentów stosowała dodatkowe leki przeciwbólowe. 75 % pacjentów określiła efekt terapeutyczny jako „dobry” lub „bardzo dobry”. 49 pacjentów doświadczyło łącznie 79 zdarzeń niepożądanych, z czego większość stanowiły łagodne dolegliwości ze strony układu pokarmowego.

Opisane powyżej oraz wcześniejsze badania kliniczne, w tym ujęte w publikacji *Traditional herbal therapy for the treatment of rheumatic pain: Preparations from devil's claw and stinging nettle* [105], prowadzone przez S. Chrubasik, podsumowano w raporcie EMA. Według ekspertów, nie potwierdziły one skuteczności ekstraktu *H. procumbens* w leczeniu bólu krzyża (dobowe dawki surowca odpowiadające 50, 60 i 100 mg harpagozydu). Z kolei opisane w dokumencie EMA analizy porównujące skuteczność ekstraktu z korzenia hakorośli do powszechnie stosowanych leków (rofekoksyb, diklofenak, diacereina) dawały porównywalne efekty terapeutyczne przy znacznie mniejszej liczbie towarzyszących działań niepożądanych (sporadycznie występujące dolegliwości żołądkowo-jelitowe). Autorom wszystkich wymienionych przez EMA publikacji zarzucono jednak ograniczony zakres badań, np. brak grupy otrzymującej placebo czy też subiektywną ocenę efektywności przez pacjentów, co podważa jakość uzyskanych wyników. Dlatego przedstawione badania nie prowadziły do jednoznacznych wniosków, które pozwoliłyby na uznanie ekstraktu z *H. procumbens* za środek terapeutyczny o ugruntowanym działaniu leczniczym [37].

Ekstrakt z czarciego pazura został wykorzystany w recepturze preparatu AINAT dedykowanego osobom cierpiącym na ból związany z chorobą zwyrodnieniową stawów (pozostałe składniki: bromelina, kurkuma). Wielośrodkowe, obserwacyjne, otwarte badanie ankietowe obejmowało 2 grupy: grupę z uczestnikami cierpiącymi na przewlekły ból w ChZS oraz grupę cierpiącą na ostry ból w ChZS [101]. 42 pacjentów przyjmowało do 6 kapsułek preparatu dziennie (720 mg standaryzowanego ekstraktu z korzenia *H. procumbens*, co odpowiadało 36 mg harpagozydu). Na początku i podczas wizyty kontrolnej 15 dnia dla grupy z ostrym bólem (18 pacjentów) i 60 dnia dla grupy z bólem przewlekłym (24 pacjentów), zespół badawczy uzyskał ocenę natężenia bólu każdego uczestnika za pomocą

VAS (100 mm). Na początku wskaźnik bólu wynosił $69,1 \pm 15,4$ mm i $68,0 \pm 18,2$ mm odpowiednio dla pacjentów z bólem ostrym i przewlekłym. W punkcie końcowym wyniki zmniejszyły się odpowiednio do $42,1 \pm 21,1$ mm i $37,8 \pm 25,9$ mm. Żaden z pacjentów nie zrezygnował z terapii z uwagi na wystąpienie działań niepożądanych.

12-tygodniowe, randomizowane badanie z grupą placebo miało na celu ocenę skuteczności terapeutycznej preparatu ziołowego, w skład którego obok ekstraktu z korzenia hakorośli wchodziły również koncentrat z dzikiej róży oraz ekstrakt z liści pokrzywy, a także witamina D (200 IU na 40 ml preparatu) [102]. Próba obejmowała 92 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, z czego 46 osób spożywało codziennie 40 ml preparatu, co odpowiadało 108 mg wodnego ekstraktu z *Harpagophyti radix* (DER 1.5–2.5 : 1). W wyniku leczenia wskaźnik bólu WOMAC istotnie zmalał o 29,87 w grupie objętej fitoterapią oraz 10,23 w grupie placebo. Jakość życia pacjentów uległa znaczącej poprawie w porównaniu do grupy placebo. Stosowanie kompozycji trzech surowców roślinnych wiązało się również z mniejszą ilością stosowanych leków przeciwbólowych. Nie da się jednak określić, czy za te korzystne efekty odpowiadał jeden ze składników czy też wszystkie składniki preparatu z osobna. Możliwa jest również synergia ich działania.

Ekstrakt z korzenia hakorośli stanowił składnik preparatu, którego efektywność oceniano w badaniu REDART. Suplementy diety, w skład którego wchodziły również: hydrolizowana żelatyna, siarczan chondroityny, siarczan glukozaminy oraz ekstrakt z bambusa, zalecano pacjentom z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego i/lub kolanowego [103]. 130 osób stosowało preparat przez 6 miesięcy, dzienna dawka ekstraktu z czarciego pazura odpowiadała 150 mg. Wykorzystano również indeks Lequesne'a oraz wskaźnik WOMAC. Po 6 miesiącach dla 78 osób, które ukończyły badanie, uzyskano istotną poprawę: zmniejszenie bólu w skali VAS, zmniejszenie wskaźnika Lequesne'a, redukcję wskaźnika WOMAC. Nie odnotowano żadnych poważniejszych działań niepożądanych podczas terapii, u trzech pacjentów pojawiły się łagodne dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności i niestrawność).

Do monitorowania efektów terapii opartej o *H. procumbens* (40 mg *Harpagophytum procumbens* oraz 500 mg siarczanu glukozaminy, 400 mg siarczanu chondroityny i 10 mg kolagenu typu II dziennie) wykorzystano USG mięśniowo-szkieletowe oraz rezonans magnetyczny (MR) [109]. Mierzono grubość chrząstki u 20 pacjentów na początku i po 12 miesiącach fitoterapii. Pomiary wykonano w obu kolanach, w kłykciach bocznych i przyśrodkowych oraz w okolicy międzykłykciowej. Szczegółowa ocena grubości chrząstki

szklistej kości udowej wykazała statystycznie istotne różnice. Wyniki USG i MR były zgodne - nie wykazały progresji w chorobie zwyrodnieniowej stawów kolanowych. Co więcej, USG wskazywało na poprawę grubości chrząstki szklistej kości udowej w przedziale przyśrodkowym i bocznym.

W 2021 roku pojawiły się wyniki pracy polskich badaczy nad preparatem zawierającym, prócz ekstraktu z *Harpagophytum procumbens* (500 mg dziennie), także kurkuminoidy i ekstrakty z *Boswellia serrata*, *Apium graveolens* i *Zingiber Officinale* [107]. Do 36-tygodniowego badania włączono pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego wymagającą farmakoterapii bólu. Dla 107 uczestników odnotowano:

- statystycznie istotny wzrost dystansu w teście 6-minutowego marszu o $26,0 \pm 30,4$ m;
- statystycznie istotny spadek wskaźnika WOMAC (wynik całkowity jak i w każdej z podskali: bólu, sprawności czynnościowej, sztywności) o ok. 50 %;
- w teście zgięcia na odległość pięta-udo, dystanse w pozycji leżącej i na brzuchu uległy znacznej poprawie po 12, 24 i 36 tygodniach,
- mediana wyniku VAS zmniejszyła się istotnie z 60,0 mm na początku badania do 21,0 mm po 36 tygodniach.

NLPZ były przyjmowane u 99,1% badanych na początku, pod koniec terapii ilość ta zmalała do wartości 55,1% badanych. U 32 osób odnotowano działania niepożądane, takie jak brak apetytu, wymioty, biegunka, wzrost wyników AspAT/AlAT/CRP, sztywność mięśni, ból brzucha. Niestety trudno ocenić wkład *H. procumbens* w sumaryczny wynik terapii. Ponadto próba nie uwzględnia efektu placebo ani możliwego oddziaływania stosowanych dodatkowo leków (np. NLPZ). W Tabeli 8. przedstawiono podsumowanie zebranych informacji dotyczących korzenia hakorośli.

Tabela 8. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących korzenia hakorośli.

Ilość rekordów		Ilość analizowanych prac po selekcji		Opracowania
przed selekcją	po selekcji	Analiza skuteczności surowca	Analiza skuteczności preparatu złożonego, w skład którego wchodzi surowiec	
64	13	8	5	
Wyniki/Wnioski		<p>ChZS: Pierwsze badanie objęło 9 pacjentów, po wdrożeniu do terapii korzenia hakorośli (1,23 g ekstraktu) nie odnotowano znaczącej poprawy. U 20 pacjentów 4 tygodnie stosowania wyłącznie fitoterapii (2,46 g ekstraktu) poprzedzone 2 tygodniami terapii łączonej z NLPZ pozwoliło na utrzymanie efektu przeciwbólowego oraz istotne zmniejszenie poziomu kreatyniny. Działania niepożądane były sporadyczne i dotyczyły głównie dolegliwości ze strony układu pokarmowego. 3 miesiące stosowania 2,4 g ekstraktu (50 mg harpagozydu) u 75 pacjentów pozwoliło na poprawę dolegliwości o ponad 20%, ale w badaniu nie uwzględniono grupy kontrolnej/placebo). Analogicznie w kolejnym badaniu na ponad 200 pacjentach (2 miesiące stosowania 960 mg ekstraktu roślinnego dziennie) odnotowano istotne zmniejszenie dolegliwości, ale wyniki nie obejmowały grupy kontrolnej/placebo. Po rocznej terapii (2,4 g ekstraktu, w tym 60 mg harpagozydu) 75% z 114 pacjentów określiła efekt terapeutyczny co najmniej jako „dobry”.</p> <p>2,61 g ekstraktu stosowanego przez 4 miesiące odpowiadało skuteczności 100 mg diacereiny.</p> <p>RZS: pierwsze badanie objęło 2 pacjentów z RZS i 2 z artropatią łuszczykową, po wdrożeniu do terapii korzenia hakorośli (1230 mg ekstraktu) nie odnotowano znaczącej poprawy. U 25 pacjentów 4 tygodnie stosowania wyłącznie fitoterapii (2460 mg ekstraktu) poprzedzone 2 tygodniami terapii łączonej z NLPZ pozwoliło na utrzymanie efektu przeciwbólowego oraz zmniejszenie poziomu CRP. Działania niepożądane były sporadyczne i dotyczyły głównie dolegliwości ze strony układu pokarmowego.</p>	<p>zwyrodnienie stawu kolanowego/biodrowego: korzystne efekty oddziaływania preparatów wieloskładnikowych (rozbieżna zawartość surowca: 40 – 720 mg ekstraktów różnej mocy), ale w badaniach nie uwzględniano grup kontrolnych (tylko jedno badanie z grupą placebo); trudno również ocenić wpływ pojedynczego składnika na sumaryczny efekt terapii</p>	<p>EMA: raport, Monografia WHO: monografia ESCOPE: monografia</p>
Podsumowanie		<p>Surowiec może być skuteczny w dawce 1 – 2,5 g ekstraktu w przypadku łagodnych dolegliwości związanych z chorobą zwyrodnieniową stawów. Może przynosić także korzyści w RZS (prawdopodobnie ze względu na właściwości przeciwzapalne), ale wymaga to dalszej weryfikacji. Może być wdrażany łącznie z terapią NLPZ. Dla surowca dostępne opracowania EMA, WHO, ESCOP.</p>		

4.1.4 Kłącze kurkumy

Tabela 9. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu baz danych dla kłącza kurkumy.

kryteria wyszukiwania	ilość rekordów	ilość rekordów wykluczonych na podstawie przeglądu abstraktów	rekordy uwzględnione w badaniu (31)
baza danych PubMed : only clinical trials or randomized controlled trials	28	5 prac wykluczono: publikacje przeglądowe/ metaanalizy (1) badania na zwierzętach (3), inne schorzenie (1)	[101], [110], [111], [112], [113], [114], [115], [116], [117], [118], [119], [120], [121], [122], [123], [124], [125], [126], [127], [128], [129], [130], [131]
baza danych Scopus : articles (reviews, short surveys, notes, editorials and book chapters excluded)	169	150 prac wykluczono: publikacje przeglądowe/ metaanalizy (38), badania in vitro lub na zwierzętach (43), inny obszar badań (59), inne schorzenie (10).	[101], [111], [114], [119], [120], [121], [122], [124], [125], [127], [129], [131], [132], [133], [134], [135], [136], [137], [138]
baza danych Web of Science : only articles and proceedings papers (excluded research areas: Agronomy, Horticulture, Obstetrics Gynecology, Veterinary Sciences)	155	140 prac wykluczono: publikacje przeglądowe/ metaanalizy (7), badania in vitro lub na zwierzętach (49), inny obszar badań (65), inne schorzenie (19).	[79], [101], [111], [113], [114], [119], [120], [121], [124], [127], [129], [131], [133], [135], [136]

Tabela 9. przedstawia wykaz prac uzyskanych w wyniku przeglądu wybranych baz danych dla kłącza kurkumy według przyjętych kryteriów. Kurkumina od lat ceniona jest za swoje właściwości prozdrowotne. Istnieje wiele badań dotyczących jej działania terapeutycznego. W latach 2005-2006 w Tajlandii przeprowadzono randomizowane badanie, w którym uczestniczyło 107 osób (86 kobiet, 21 mężczyzn) w wieku powyżej 50 lat. Kryteriami przyjęcia do badania były ból kolana, osteofity w obrazie radiograficznym oraz co najmniej jedna z następujących cech: wiek powyżej 50 lat, sztywność poranna utrzymująca się do 30 minut, trzeszczenie stawów. Chorym podawano 500 mg kurkuminoidów cztery razy dziennie (52 osoby). Grupa kontrolna otrzymywała 400 mg ibuprofenu dwa razy dziennie (55 osób). Obserwacja trwała przez okres 6 tygodni. Oceniono nasilenie bólu oraz czas dotyczące przejścia 100 m oraz wejścia i zejścia po schodach. Poprawę uzyskano dla każdego mierzonego parametru. Co istotne, nie odnotowano znaczącej statystycznie różnicy

w wynikach otrzymanych dla grup stosujących kurkuminoidy oraz ibuprofen. Jedyne działania niepożądane jakie odnotowywano to łagodne zaburzenia w funkcjonowaniu przewodu pokarmowego (niestrawność, nudności, biegunka) oraz zawroty głowy. Odnotowywano je w każdej z grup w porównywalnym stopniu. [111]

W 2012 roku opublikowano wyniki badania, w którym dokonano porównania skuteczności diklofenaku do połączenia diklofenaku z kurkuminą w terapii pierwotnej choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. 44 pacjentów przydzielono losowo do grupy przyjmującej diklofenak (75 mg/dzień) z placebo, a pozostałych 44 otrzymywało diklofenak (75 mg/dzień) z kurkuminą (1 g/dzień) przez 3 miesiące. Dolegliwości bólowe mierzono za pomocą VAS oraz kwestionariusza Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) co miesiąc przez 3 miesiące. Nie odnotowano istotnie statystycznej różnicy między grupami w wynikach VAS. KOOS analizowano w 5 kategoriach: dolegliwości, nasilenie bólu, funkcjonowanie w życiu codziennym, sprawność sportowa oraz jakość życia. W grupie stosującej diklofenak z kurkuminą odnotowano lepsze wyniki w zakresie nasilenia bólu i sprawności w życiu codziennym, ale różnica między grupami nie była na tyle duża, aby określono ją jako istotną statystycznie. [112]

Dokonano porównania kurkuminoidów i diklofenaku pod kątem wpływu na wydzielanie COX-2 przez monocyty mazi stawowej u pacjentów z ChZS. Prospektywne, randomizowane badanie objęło 80 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, którzy zostali podzieleni losowo na dwie grupy. Pierwsza grupa otrzymywała 30 mg kurkuminoidów 3 razy dziennie, druga otrzymywała 25 mg diklofenaku 3 razy dziennie. Wykonano punkcję stawów i oceniono sekrecję COX-2 przez monocyty mazi stawowej przed i po 4 tygodniach leczenia. Nie było znaczącej różnicy w stopniu wydzielania COX-2 między grupami ($p = 0,89$). [113]

W 2013 roku naukowcy z Indii opublikowali wyniki randomizowanego badania, któremu poddano 120 osób w wieku powyżej 40 roku życia. Kryteriami przyjęcia do badania, prócz wieku, były: zdiagnozowana choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego, ból odczuwany co najmniej 6 miesięcy oraz obraz radiologiczny jednoznacznie potwierdzający badaną jednostkę chorobową (drugi i trzeci stopień). I grupie pacjentów podawano 500 mg ekstraktu z kurkumy 2 razy dziennie. II grupa otrzymywała 750 mg glukozaminy 2 razy dziennie. III grupa otrzymywała 500 mg ekstraktu z kurkumy w połączeniu z 750 mg glukozaminy dwa razy dziennie. Grupie placebo podawano 400 mg celulozy. Próbę prowadzono przez 42 dni. Efekty badano z użyciem 10-punktowej skali VAS oraz kwestionariusza WOMAC.

Monoterapia kurkumina najskuteczniej redukowała dolegliwości (VAS: poprawa w grupie I z 66,5 na 19,5; poprawa w grupie II z 61,0 na 29,3; poprawa w grupie placebo z 61,5 do 46,0; WOMAC: poprawa w grupie I z 55,0 do 27,1; poprawa w grupie II z 58,3 na 34,9; poprawa w grupie placebo z 57,2 do 47,9) oraz potrzebę zażywania leków przeciwbólowych. [114]

367 pacjentów z pierwotnym zapaleniem stawu kolanowego zostało losowo przydzielonych do dwóch grup:

- I) terapia ibuprofenem (182 osoby) - 1200 mg/dzień przez 4 tygodnie.
- II) terapia ekstraktem *Curcuma longa* (185 osób) - 1500 mg kurkuminoidów dziennie w trzech dawkach podzielonych przez 4 tygodnie.

Wyniki terapii mierzono wykorzystując wskaźnik WOMAC (ogólny, nasilenia bólu, sztywności, sprawności czynnościowej). Rejestrowano również zdarzenia niepożądane. Średnie wyniki WOMAC wykazały znaczną poprawę w porównaniu z wartościami wyjściowymi w każdej z grup. Wyniki między grupami nie różniły się w sposób istotny statystycznie, jednak liczba przypadków bólu brzucha była znacząco wyższa w grupie stosującej ibuprofen. Uznano, że kurkuma jest tak samo skuteczna jak ibuprofen w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Profil działań niepożądanych był podobny, ale z mniejszą liczbą dolegliwości żołądkowo-jelitowych w grupie stosującej surowiec. [116]

Zbadano skuteczność kurkuminoidów w zmniejszaniu ogólnoustrojowego obciążenia oksydacyjnego u pacjentów cierpiących na chorobę zwyrodnieniową stawu kolanowego. 40 osobom z pierwotną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego podawano kurkuminoidy (500 mg 3 razy dziennie, 19 osób) lub placebo (21 osób) przez okres 6 tygodni. Kurkuminoidy podawano jednocześnie z piperyną (15 mg/dzień) w celu poprawy ich biodostępności. Aktywność SOD w surowicy oraz stężenia zredukowanego glutationu (GSH) i dialdehydu malonowego (MDA) oznaczono spektrofotometrycznie na początku i na końcu okresu leczenia w obu grupach. W wyniku terapii nastąpił istotny wzrost aktywności SOD oraz stężenia GSH, a także znaczące zmniejszenie stężenia MDA w grupie stosującej kurkuminoidy w porównaniu z grupą placebo. Krótkotrwała suplementacja kurkuminoidami łagodziła ogólnoustrojowy stres oksydacyjny u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów. [117]

W czteromiesięcznym badaniu 160 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego potwierdzono korzystne działanie ekstraktu z *Curcuma longa* (500 mg ekstraktu

zawierającego nie mniej niż 95% kurkuminoidów stosowane 2 razy dziennie) w terapii z diklofenakiem (50 mg/dzień). Osoby, które stosowały surowiec charakteryzowała znacząca poprawa wyników uzyskanych za pomocą VAS oraz skali WOMAC w porównaniu do placebo. Jednocześnie istotnie statystycznie poprawiły się poziomy biomarkerów stresu oksydacyjnego, tj. IL-1 β , reaktywnych form tlenu i MDA, w surowicy krwi. Obraz radiograficzny stawów nie wykazał poprawy nawet po 4 miesiącach kuracji, co sugerowało, że ulga w objawach wynikała z zatrzymania procesu zapalnego i stresu oksydacyjnego. [118]

Sprawdzono efektywność kurkuminoidów w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów. Badanie ukończyło 179 osób. Pacjentów losowo przydzielono do jednej z poniższych grup:

- I) grupa stosująca połączenie standaryzowanego ekstraktu z *Curcuma longa* L. (DER 25:1) w ilości odpowiadającej 1500 mg kurkuminoidów oraz 150 mg olejku eterycznego z kłącza kurkumy dziennie w trzech dawkach podzielonych;
- II) grupa stosująca połączenie standaryzowanego ekstraktu z *Curcuma longa* L. (DER 25:1) w ilości odpowiadającej 930 mg kurkuminoidów oraz 450 mg ekstraktu z *Boswellia serrata* Roxb. Ex Colebr (DER 10:1, 75% kwasów bosweliowych, 10% AKBA) dziennie w trzech dawkach podzielonych;
- III) grupa placebo.

Leczenie trwało 12 tygodni. Biorąc pod uwagę istotność statystyczną, grupa II uzyskała lepsze wyniki w porównaniu do placebo we wszystkich testach sprawności fizycznej oraz w zakresie wskaźnika WOMAC, natomiast wyniki w grupie I okazały się lepsze od placebo tylko w 2 z 4 testów sprawności fizycznej oraz w podskali bólu WOMAC. Przypuszcza się, że połączenie ekstraktów *Curcuma longa* i *Boswellia serrata* w zwiększyło skuteczność leczenia dzięki synergii działania kurkuminy i kwasu bosweliowego. Nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych w żadnej z grup. [119]

W 2019 roku na łamach czasopisma *Arthritis Research & Therapy* pojawiły się obiecujące doniesienia z belgijskiego badania, które według autorów było pierwszym w historii przeprowadzonym w pełnej zgodności z wytycznymi Międzynarodowej Rady Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ICH E6). 150 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego było obserwowanych przez 90 dni, podczas stosowania 187 mg (grupa I – 168 mg kurkuminoidów dziennie) lub 280 mg (grupa II – 252 mg kurkuminoidów dziennie) ekstraktu z *Curcuma longa* dziennie. Za

pierwszorzędowe punkty końcowe uznano ogólną ocenę aktywności choroby przez pacjenta (ang. Patient Global Assessment of Disease Activity, PGADA) za pomocą VAS (100 mm) oraz stężenie w surowicy biomarkera degradacji chrząstki sColl2-1 (biomarker degradacji kolagenu typu II). Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano natężenie bólu według skali VAS, ocenę według kwestionariusza KOOS oraz użycie paracetamolu lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Analiza bezwzględnej różnicy między punktem wyjściowym a punktami czasowymi po pierwszym i trzecim miesiącu terapii wykazała istotnie większą redukcję PGADA w grupach stosujących substancję aktywną w porównaniu do grupy placebo ($p = 0,016$ i $p = 0,027$). Biorąc pod uwagę pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem (74 osoby) bezwzględna różnica stężenia sColl2-1 między wartościami wyjściowymi a wartościami po 3 miesiącach terapii u pacjentów stosujących surowiec była istotnie większa w porównaniu do grupy placebo. Odnotowano więcej zdarzeń niepożądanych w grupach stosujących ekstrakt z kurkumy (odpowiednio 37% - grupa II, 21% - grupa I, 13% - placebo). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były dyskomfort ze strony przewodu pokarmowego i biegunka. Badania laboratoryjne nie wykazały żadnych nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby lub nerek. Średnie spożycie paracetamolu lub NLPZ zmniejszało się z czasem we wszystkich grupach, ale nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupami w różnych punktach czasowych. [121] Jednak Jean-Pierre Pelletier i Jean-Pierre Raynauld z Uniwersytetu w Montrealu podeszli do tych wyników sceptycznie. Zarzucili belgijskim badaczom kilka nieścisłości, podważając tym samym wiarygodność przedstawionych wyników. Nie wyjaśniono bowiem, dlaczego badanie kliniczne zarejestrowano dopiero po dwóch latach od momentu jego rozpoczęcia ani dlaczego analizowano głównie okres 3 miesięcy terapii, skoro trwała ona 6 miesięcy. Możliwe, że związane to było z większą niż zakładana liczbą pacjentów, którzy z leczenia zrezygnowali. [139] Dlaczego? Powodem mogła być niewystarczająca efektywność leczenia lub działania niepożądane. Kilka kwestii powinno zostać doprecyzowanych.

W 2020 roku opublikowano badanie na 140 pacjentach, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wdrożenia kompleksu kurkuminoidów do terapii choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego prowadzonej z wykorzystaniem diklofenaku. Pacjenci przez 28 dni przyjmowali 2 razy dziennie: 50 mg diklofenaku (grupa I – 69 osób) lub 50 mg diklofenaku w połączeniu z 500 mg preparatu z kurkumy (grupa II – 71 osób). Każde 500 mg badanego preparatu zawierało nie mniej niż 95% kompleksu kurkuminoidów z olejkim eterycznym z kurkumy standaryzowanego na zawartość kurkuminoidów (nie mniej niż 88%

kompleksu) oraz kurkuminy (nie mniej niż 68% kompleksu). Dodatek olejku eterycznego miał na celu zwiększenie biodostępności kurkuminy w organizmie. W razie potrzeby pacjenci mogli stosować również dodatkowe leki: paracetamol lub ranitydynę. Oceniano również wpływ kurkumy na funkcjonowanie przewodu pokarmowego. Rejestrowano zdarzenia niepożądane. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pod względem efektywności przeciwbólowej porównywanych terapii. Poprawa wyników w skalach KOOS i VAS była podobna w każdej z grup. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali kurkuminę zmniejszyła się liczba epizodów wzdęć w porównaniu do grupy stosującej wyłącznie diklofenak. Wdrożenie surowca do terapii prowadziło również do istotnego statystycznie w porównaniu do grupy I efektu zmniejszenia masy ciała. Żaden z pacjentów w grupie II nie wymagał stosowania blokerów pompy protonowej, podczas gdy w grupie I leki te zastosowało 19 pacjentów (28%) ($p < 0,01$). Ogólnie 13% pacjentów otrzymujących kurkuminę z diklofenakiem i 38% pacjentów otrzymujących wyłącznie diklofenak zgłaszało co najmniej jedno działanie niepożądane, różnica ta była statystycznie istotna. Zgłaszane dolegliwości były łagodne i przemijające (nudności, biegunka, ból brzucha). [122]

U 30 kobiet z chorobą zwyrodnieniową stawów określono wpływ kurkuminy na odpowiedź immunologiczną. Pacjentki przez 3 miesiące przyjmowały 1 raz dziennie 80 mg kurkuminy w postaci nanomiceli lub placebo. Przez cały okres badania stosowały również 50 mg diklofenaku sodu. W grupie interwencyjnej odnotowano istotny statystycznie spadek wizualnego wskaźnika natężenia bólu (VAS, punktacja od 0 do 10) z $7,93 \pm 0,39$ do $3,4 \pm 0,27$. Z kolei w grupie placebo odnotowany nieistotny wzrost wyniku dla tego parametru z wartości $8,46 \pm 0,5$ do $9,1 \pm 0,25$. Poziom CRP w grupie stosującej suplement uległ znaczącemu zmniejszeniu z wartości $2,73 \pm 0,7$ mg/l do $1,82 \pm 0,51$ mg/l. Z kolei w grupie placebo stężenie CRP istotnie wzrosło z wartości $2,8 \pm 0,56$ mg/l do $3,48 \pm 0,7$. Nie odnotowano wpływu kurkuminy na wynik OB. Analiza metodą cytometrii przepływownej wykazała ograniczenie ilości limfocytów T CD4⁺ i CD8⁺, limfocytów Th17 oraz limfocytów B u pacjentek stosujących surowiec. Dodatkowo odnotowano wzrost limfocytów Th Treg. Wyniki te sugerują immunomodulujące działanie kurkuminy u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów. [124]

Porównano efektywność terapeutyczną kurkuminy z siarczanem chondroityny w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów. W celu zwiększenia biodostępności kurkuminę zdyspergowano w wodzie z dodatkiem galaktomannozy. Przez 84 dni 80 pacjentów przyjmowało 2 razy dziennie 500 mg chlorowodoru glukozaminy w połączeniu z:

grupa I) 154,2 mg kurkuminoidów (40 osób)

grupa II) 415 mg siarczanu chondroityny (40 osób)

W grupie I odnotowano znacznie większą poprawę (wydłużenie dystansu o $285,39 \pm 67,12$ m w porównaniu do odległości bazowej) w porównaniu do grupy II (wydłużenie dystansu o $89,81 \pm 30,95$ m w porównaniu do odległości bazowej) pod względem długości dystansu możliwego do przejścia bez bólu. Także poprawa wyników uzyskanych w skalach VAS, WOMAC oraz sprawności Karnofsky'ego (ang. Karnofsky Performance Scale, KPS) była około dwukrotnie większa w grupie I w porównaniu do grupy II. Ponadto kurkuminoidy w połączeniu z glukozaminą znacząco obniżały poziomy markerów stanu zapalnego w surowicy, w tym IL-1 β i IL-6. [125]

70 pacjentów z południowej Tasmanii w Australii z objawową chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego i wysiękowym zapaleniem błony maziowej zdefiniowanym w ultrasonografii przez 12 tygodni 2 razy dziennie przyjmowało 500 mg ekstraktu z *Curcuma longa* (36 osób) lub placebo (34 osoby). Głównymi punktami końcowymi były zmiany w nasileniu bólu kolana według VAS oraz objętość wysięku błony maziowej według obrazowania MR. Drugorzędowym punktem końcowym badania było określenie nasilenia dolegliwości za pomocą skali WOMAC. Ekstrakt z *Curcuma longa* był skuteczniejszy niż placebo w przypadku bólu kolana, ale nie wpływał na wysiękowe zapalenie błony maziowej ani na skład chrząstki stawu kolanowego. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w każdej z grup. [126]

Porównano skuteczność i bezpieczeństwo ekstraktu z kurkumy do paracetamolu. Pacjenci z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej 500 mg preparatu z kurkumy 2 razy dziennie (co najmniej 95% kompleksu z kurkuminoidów i olejku eterycznego z kurkumy, z czego nie mniej niż 88% stanowiły kurkuminoidy, a nie mniej niż 68% sama kurkumina) lub 650 mg paracetamolu 3 razy dziennie przez 6 tygodni. Pierwszorzędową miarą wyników była podskala bólu WOMAC. Drugorzędowymi punktami końcowymi były wyniki WOMAC ogółem, sztywność WOMAC i wskaźniki sprawności fizycznej WOMAC. Oznaczono TNF- α i CRP, rejestrowano także zdarzenia niepożądane. Badanie ukończyło 144 pacjentów (71 stosowało ekstrakt z kurkumy, 73 stosowało paracetamol). Wyniki WOMAC były porównywalne w obu grupach, z kolei CRP i TNF- α były lepiej zredukowane przez ekstrakt z kurkumy niż przez paracetamol. Po 6 tygodniach leczenia wynik ogólny WOMAC oraz wyniki dla wszystkich jego podskali (ból,

sztywności i sprawności czynnościowej) uległy znaczącej poprawie o 23,59, 32,09, 28,5 i 20,25% w przypadku ekstraktu z kurkumy. Poziomy CRP i TNF- α uległy obniżeniu odpowiednio o 37,21% i 74,81% w grupie z ekstraktem z kurkumy. Zgłoszone zdarzenia niepożądane były łagodne i było ich mniej w grupie ekstraktu z kurkumy (5,48%) w porównaniu do grupy paracetamolu (12,68%). Wyniki sugerują, że badany ekstrakt z kurkumy jest tak samo skuteczny jak paracetamol w zmniejszaniu bólu i innych objawów choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego oraz okazał się bezpieczny i skuteczniejszy w zmniejszaniu CRP i TNF- α . [127]

Sprawdzono, czy kurkumina działa analgetycznie w bólach stawu kolanowego przy doraźnym, krótkotrwałym stosowaniu (3-7 dni). 35 osób z łagodnym bądź umiarkowanym bólem kolana stosowało mieszaninę suchych ekstraktów z kurkumy (500 mg, w tym ok. 20% kurkuminoidów), 33 osoby należały do grupy placebo. Efektywność terapii oceniono na podstawie wskaźnika bólu WOMAC oraz poziomu CRP. Po trzech dniach preparat z kurkumy, w przeciwieństwie do placebo, zmniejszał ból w pozycji stojącej oraz podczas leżenia w nocy. W pozostałych przypadkach (ból podczas chodzenia po mieszkaniu, ból podczas chodzenia po schodach, ból podczas siedzenia i leżenia) poprawa wskaźnika była porównywalna. Nie odnotowano różnic między grupami interwencyjną i placebo w kwestii natężenia bólu po 7 dniach terapii. Potwierdzono natomiast, że preparat z kurkuminoidami znacząco redukował poziom CRP. [128]

W brazylijskim badaniu na niewielkiej grupie pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego porównano skuteczność terapeutyczną ekstraktu z kłącza kurkumy do ibuprofenu. 7 osób przez 30 dni przyjmowało 1200 mg ibuprofenu dziennie w 2 dawkach podzielonych, 8 osób 2 razy dziennie stosowało 500 mg ekstraktu z *Curcuma longa* L. (brak informacji o mocy ekstraktu). Natężenie bólu mierzono za pomocą kwestionariuszy VAS (natężenie bólu w skali od 1 do 10) oraz WOMAC. Uznano, że skuteczność terapii z surowcem była porównywalna do leczenia ibuprofenem. [129]

W 8-tygodniowym badaniu prowadzonym w Australii 101 dorosłych osób z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego otrzymywało 2 razy dziennie 500 mg standaryzowanego ekstraktu z kurkumy (50% kurkuminoidów, 1,5% olejków eterycznych) lub placebo. W porównaniu z placebo kurkumina znacząco obniżyła pierwszorzędowy wynik charakteryzujący natężenie bólu kolana (KOOS) oraz liczbową ocenę bólu kolana (zakres punktacji: 0 – 10). Kurkumina była również powiązana z większą poprawą niż placebo

($p \leq 0,05$) w dwóch testach sprawnościowych: teście „up-and-go” (mierzony czas wstania, obejścia pachołka oddalonego o 3 m i powrót, aby usiąść na krześle w swoim normalnym tempie) oraz teście 6-minutowego marszu (mierzone możliwą do pokonania odległość w czasie 6 minut). Poprawie w grupie interwencyjnej uległ wynik punktacji Japońskiego Towarzystwa Ortopedycznego (ang. Japanese Orthopaedic Association Score for Osteoarthritic Knees, JOA). Zastosowanie leków przeciwbólowych zmniejszyło się u 37% uczestników grupy stosującej kurkuminę w porównaniu do 13% w grupie placebo. 11% uczestników w grupie z kurkuminą zgłosiło zwiększenie stosowania leków uśmierzających ból, w porównaniu z 21% w grupie placebo. Jak podali autorzy, efekty leczenia kurkuminą w tym badaniu są porównywalne do powszechnie stosowanej farmakoterapii: w metaanalizie porównującej skuteczność różnych leków przeciwbólowych w leczeniu bólu u dorosłych z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego i biodrowego wielkości efektu wahały się od $-0,63$ do $-0,07$, w porównaniu z placebo (paracetamol: $-0,07$ do $-0,18$ dla dawek od mniej niż 2000 mg do 4000 mg; ibuprofen: $-0,30$ do $-0,42$ dla dawek odpowiednio 1200 mg i 2400 mg; rofekoksyb: $-0,63$ dla dawki 50 mg na dobę), a dla badanego surowca wielkości efektu wyniosły $-0,39$ (KOOS) oraz $-0,30$ (ocena bólu kolana). Uwzględniając uzyskane wyniki oraz profil bezpieczeństwa stwierdzono, że zastosowany ekstrakt z kurkumy jest stosunkowo bezpieczną i skuteczną opcją terapeutyczną. [130]

Oceniono skuteczność terapeutyczną *Curcuma longa* w terapii RZS. 36 pacjentów podzielono na 3 równoliczne grupy stosujące przez 3 miesiące:

- grupa I) 500 mg preparatu z kurkumy w dwóch dawkach podzielonych
- grupa II) 1000 mg preparatu z kurkumy w dwóch dawkach podzielonych
- grupa III) placebo.

Wykorzystany w badaniu preparat z kłącza kurkumy złożony był z frakcji etanolowej (kurkuminoidy - 50% preparatu), olejowej (olejek eteryczny - 3% preparatu) oraz wodnej (białka, węglowodany i błonnik - odpowiednio 2%, 40% i 5% preparatu). Po trzech miesiącach stosowania uzyskano następujące rezultaty:

- DAS28 - redukcja wyniku o 52,55% w grupie I oraz o 65,97% w grupie II w porównaniu do placebo, gdzie nie obserwowano zmiany w stosunku do wartości wyjściowej;
- VAS - redukcja wyniku o 62,48% w grupie I oraz o 72,34% w grupie II w porównaniu do 3,48% w grupie placebo w stosunku do wartości wyjściowej;
- OB - redukcja wyniku o 88,1% w grupie I oraz o 88,6% w grupie II w porównaniu do 29,6% w grupie placebo w stosunku do wartości wyjściowej;

- CRP - redukcja wyniku o 29,9% w grupie I oraz o 51,2% w grupie II w porównaniu do 11,3% w grupie placebo w stosunku do wartości wyjściowej;
- czynnik reumatoidalny (RF) - redukcja wyniku o 80,2% w grupie I oraz o 84,2% w grupie II w porównaniu do 13,1% w grupie placebo w stosunku do wartości wyjściowej;
- kryterium 20% poprawy według ACR (ang. American College of Rheumatology Responses from Baseline to End of Treatment for Twice-Daily) - wzrost wyniku o 70,3% w grupie I oraz o 75,7% w grupie II w porównaniu do placebo, gdzie nie obserwowano zmiany w stosunku do wartości wyjściowej.

Pacjenci nie zgłaszali działań niepożądanych, zatem wyniki potwierdziły nie tylko skuteczność, ale i bezpieczeństwo stosowania surowca w terapii RZS. [131]

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo opatentowanego kompleksu z kurkumy z fosfatydylocholiną w ośmiomiesięcznym badaniu z udziałem 100 pacjentów z ChZS. Stosowali oni 1 g preparatu z kurkumą dziennie, z czego 20% stanowiła mieszanina kurkuminoidów (200 mg kurkuminoidów = 150 mg kurkuminy, 30 mg demetoksykurkuminy oraz 20 mg bisdemetoksykurkuminy), 40% fosfatydylocholina, a pozostałe 40% celuloza. Kliniczne punkty końcowe (skale WOMAC i Karnofsky'ego, wydajność chodzenia na bieżni) uzupełniono oceną poziomu markerów stanu zapalnego, w tym IL-1 β i IL-6 oraz OB. Terapia znacząco poprawiła wynik w skali Karnofsky'ego oraz WOMAC (odpowiednio z 73,3 na 92,2 oraz z 80,6 do 33,3 pod koniec badania) w porównaniu z grupą placebo. Test na bieżni wykazał poprawę wydajności o 345% po 8 miesiącach terapii w porównaniu do 89% w grupie placebo. Odnotowano również istotny spadek badanych markerów stanu zapalnego. [134]

W badaniu z udziałem 40 pacjentów z ChZS, u których objawy kliniczne uległy poprawie w wyniku 6-tygodniowej suplementacji kurkuminoidami (19 pacjentów stosowało 1500 mg/dzień w 3 dawkach podzielonych z dodatkiem 15 mg piperyny/dzień w celu zwiększenia biodostępności) określono zmiany poziomu biomarkerów stanu zapalnego w surowicy: IL-4, IL-6, TNF- α , transformującego czynnika wzrostu- β (TGF- β), CRP o wysokiej wrażliwości (hs-CRP), OB. Stężenia IL-4, IL-6 i hs-CRP były istotnie obniżone w grupie kurkuminoidów, podczas gdy dla TNF- α i TGF- β oraz OB nie zaobserwowano istotnej zmiany. Z kolei w grupie placebo stężenia w surowicy IL-4, IL-6, TNF- α i TGF- β uległy istotnej redukcji, ale średnie wartości hs-CRP i OB nie uległy zmianie. Porównanie wielkości zmian w poziomie biomarkerów stanu zapalnego nie wykazało istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami. Uznano, że znaczącej poprawy objawów klinicznych choroby zwyrodnieniowej stawów

u pacjentów leczonych kurkuminoidami nie można przypisać ogólnoustrojowemu działaniu przeciwzapalnemu składników aktywnych kłącza kurkumy. [135]

50 osób w wieku od 40 do 75 lat, które cierpiały z powodu jednostronnej lub obustronnej choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, trwającej dłużej niż 3 miesiące zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego, zostało losowo przydzielonych do dwóch grup terapeutycznych. Pierwsza grupa otrzymywała 500 mg preparatu Curene (forma ekstraktu z kurkumy *Curcuma longa*, zawierająca kurkuminoidy, zmodyfikowane w celu zwiększenia biodostępności przy użyciu opatentowanej nanotechnologii Aquasome) raz na dobę, druga grupa otrzymała placebo. Skuteczność oceniano na podstawie zmiany wyników w skalach VAS i WOMAC. Dwumiesięczne badanie ukończyło 46 osób. Istotnemu statystycznie zmniejszeniu o 47,94%, 51,32%, 48,06%, 53,1% oraz 52,07% w stosunku do wartości wyjściowej uległy odpowiednio wyniki uzyskane w skali VAS, skali WOMAC ogółem, podskali natężenia bólu WOMAC, podskali sztywności WOMAC, podskali sprawności czynnościowej WOMAC. Efektów takich nie zaobserwowano w grupie placebo (zmniejszenie odpowiednio o 15,10%, 17,67%, 14,71%, 20,34% oraz 18,14%). Stwierdzono, że badany preparat jest bezpieczny i dobrze tolerowany, nie odnotowano istotnej różnicy w tym aspekcie między grupami interwencyjną i placebo. [136]

Kurkuma często wchodzi w skład preparatów złożonych, dla których producenci deklarują działanie przeciwreumatyczne. W 1991 roku opublikowano doniesienie o zastosowaniu kłącza kurkumy w przypadku zapalenia kości i stawów. W trzymiesięcznym badaniu wzięło udział 42 pacjentów, z czego połowa grupy otrzymywała placebo. W skład stosowanego preparatu, prócz kłącza kurkumy, wchodziły również *Withania somnifera*, *Boswellia serrata* oraz cynk. Dobowa dawka preparatu odpowiadała 300 mg kłącza *Curcuma longa*. Oceniono wpływ terapii na nasilenie bólu, sprawność czynnościową, sztywność poranną, indeks stawowy Ritchiego, siłę uścisku, wskaźnik stawowy, obraz radiologiczny oraz OB. W przypadku dwóch pierwszych parametrów odnotowano znaczącą statystycznie poprawę. Trudno jednak ocenić wkład pojedynczego składnika w sumaryczną efektywność preparatu. Autorzy podkreślili możliwość synergii działania wykorzystanych surowców. [110]

Dokonano porównania bezpieczeństwa i skuteczności preparatu zawierającego ekstrakty *Curcuma longa* i *Boswellia serrata* do celekoksybu w terapii pacjentów z ChZS. Badanie ukończyło 28 osób. Leczenie było dobrze tolerowane i nie powodowało żadnych działań niepożądanych, co oceniano na podstawie parametrów życiowych, hemogramu, testów

czynności wątroby i nerek. Stwierdzono, że połączone surowce naturalne w dawce 500 mg (w tym 350 mg ekstraktu z *Curcuma longa* zawierającego 70% kurkuminy oraz 150 mg ekstraktu *Boswellia serrata* zawierającego 75% kwasów bosweliowych i 10% kwasu AKBA) podawane 2 razy dziennie były bardziej skuteczne niż podawanie 100 mg celekoksybu 2 razy dziennie: w większym stopniu łagodziły ból i tkliwość stawów oraz wydłużały dystans możliwy do przejścia bez bólu. W jednakowym stopniu w każdej z grup zmniejszeniu uległo trzeszczenie stawów oraz zwiększenie zakresu ruchomości. Terapia surowcami nie powodowała też żadnych działań niepożądanych. [115]

Kolejne doniesienie sugerujące połączenie ekstraktu z kłącza *Curcuma longa* oraz żywicy *Boswellia serrata* w terapii choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego dotyczyło badania z grupą placebo na 105 pacjentach. Przez 90 dni 3 grupy osób (po 35 pacjentów w każdej) przyjmowały w dwóch dawkach podzielonych odpowiednio:

- I) 200 mg preparatu LI73014F2 złożonego z wodnego ekstraktu z owoców *Terminalia chebula* (migdałecznik chebułowiec), alkoholowego ekstraktu z kłącza *Curcuma longa* i żywicy *Boswellia serrata* zmieszanych w proporcji 2:1:2. Preparat standaryzowano m.in. na zawartość kurkuminoidów (2,0%) i kwasu bosweliowego AKBA (0,6%).
- II) 400 mg preparatu LI73014F2
- III) placebo

Sprawdzano nasilenie bólu i sprawność fizyczną WOMAC, VAS, LFI, ilość i rodzaj działań niepożądanych oraz konieczność stosowania dodatkowego leku przeciwbólowego (maksymalnie 1200 mg ibuprofenu dziennie). Odnotowano znaczącą statystycznie poprawę w grupie I:

- o 25,72% według skali VAS,
- o 27,48% według podskali nasilenia bólu WOMAC,
- o 25,89% według podskali sztywności WOMAC,
- o 23,95% według podskali sprawności czynnościowej WOMAC,
- o 31,51% według punktacji LFI,

oraz w grupie II:

- o 33,06% według skali VAS,
- o 34,22% według podskali nasilenia bólu WOMAC,
- o 31,43% według podskali sztywności WOMAC,
- o 32,68% według podskali sprawności czynnościowej WOMAC,
- o 36,94% według punktacji LFI,

w porównaniu do grupy placebo:

- o 11,71% według skali VAS,
- o 10,20% według podskali nasilenia bólu WOMAC,
- o 10,23% według podskali sztywności WOMAC,
- o 10,94% według podskali sprawności czynnościowej WOMAC,
- o 8,86% według punktacji LFI.

10 osób zgłosiło łagodne działania niepożądane takie jak biegunka, nudności, wymioty, osłabienie, z czego 4 osoby należały do grupy I, 3 osoby do grupy II i 3 osoby do grupy placebo. Nie stwierdzono zmian w wynikach morfologii, moczu i parametrów hematologicznych. Po dodatkowy lek przeciwbólowy sięgnęły 3 osoby z grupy I, 1 osoba z grupy II i 9 osób z grupy placebo. [120]

Zbadano wpływ suplementacji ekstraktem z kurkumy (połączonej z czarnym pieprzem i imbirem w celu zwiększenia biodostępności składników aktywnych) na PGE₂ u pacjentów z przewlekłą chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego w porównaniu do naproksenu. 60 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego przez 4 tygodnie przyjmowało 2 razy dziennie: 300 mg kurkuminy z gingerolami (7,5 mg) oraz piperyną (3,75 mg) lub 250 mg naproksenu. Stężenie PGE₂ zmniejszyło się w każdej z grup ($p < 0,001$), ale nie było istotnych różnic między grupami. Przyjmowanie wybranych surowców dwa razy dziennie przez 4 tygodnie wykazywało porównywalny do naproksenu, korzystny wpływ na poziom PGE₂ u pacjentów z przewlekłą chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. [123]

Kolejne badanie opublikowane przez G. Belcaro i in. dotyczyło preparatu z kłącza kurkumy o zwiększonej biodostępności kurkuminoidów. 4-tygodniowy test obejmował 56 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego leczonych zgodnie ze standardowym postępowaniem w przypadku objawowej choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. U 24 pacjentów wdrożono dodatkowo preparat uzupełniający, w skład którego wchodziły: żywica *Boswellia serrata* 200 mg (90% kwasu bosweliowego), kłącze *Curcuma longa* 100 mg (20% kurkuminy), żywica *Commiphora wightii* 100 mg i żywica *Valeriana officinalis* 25 mg (0,8% kwasu walerianowego). Kontrola objawów i wydolność funkcjonalna pacjentów były oceniane za pomocą Skali Karnofsky'ego i testu na bieżni, wraz z pomiarem poziomu stresu oksydacyjnego i odnotowywaniem konieczności sięgania po leki ratunkowe. W grupie stosującej surowce znaczącej poprawie uległy wyniki testu na bieżni oraz wyniki uzyskane w skali Karnofsky'ego, pacjenci byli w stanie wykonywać typowe codzienne czynności w normalnym czasie. Zmniejszyła się ilość stosowanych pomocniczo leków przeciwbólowych. Poziom

stresu oksydacyjnego (testy miernikiem FRAS) był porównywalny między obiema grupami na początku badania, podczas gdy po 4 tygodniach był bardziej obniżony w grupie interwencyjnej. Co ciekawe, u pacjentów stosujących kurkuminę zaobserwowano większy wzrost poziomu CRP niż w grupie kontrolnej. Niestety w opisie badania brakuje kluczowych danych, takich jak pełna receptura preparatu wraz z charakterystyką poszczególnych surowców czy szczegółowy opis standardowej terapii wdrożonej u pacjentów. [137]

Do badania włączono 70 osób obu płci, cierpiących na klinicznie potwierdzone reumatoidalne zapalenie stawów, które okazały się odporne na konwencjonalne formy leków. Pacjenci cierpieli na przewlekłe i bolesne obrzęki kilku stawów wszystkich czterech kończyn. Wiek pacjentów wahał się od 25 do 60 lat. Badanie przeprowadzono w standardowym, ambulatoryjnym, kontrolowanym placebo schemacie z pojedynczą ślepą próbą. Pacjenci przyjmowali 4 kapsułki preparatu FYI™ po 1060 mg 3 razy dziennie (dostępny tylko abstrakt publikacji, brak szczegółów dotyczących pełnego składu preparatu, ekstrakt z kurkumy stanowił tylko jeden z wielu składników) 30 minut przed posiłkiem przez okres 30 dni, a następnie 2 kapsułki 3 razy dziennie przez 60 dni. Przez cały czas trwania badania uczestnicy powstrzymali się od stosowania innych leków, gdy było to nieuniknione, zostawali wykluczeni z badania. Około 82% biorących udział w badaniu pacjentów otrzymujących FYI™ osiągnęło częściową remisję choroby pod koniec badania. Efekty placebo obserwowane w grupie kontrolnej były znikome. 20 z 35 pacjentów w grupie placebo wycofało się z badania z powodu braku efektów leczenia. [132]

Celem kolejnego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa czteroskładnikowego produktu z *Withania somnifera*, *Boswellia serrata*, *Zingiber officinale* oraz *Curcuma longa* w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów. 90 pacjentów z pierwotną chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych przez 32-tygodnie stosowało 4 kapsułki preparatu. W porównaniu z placebo istotnemu zmniejszeniu uległy wskaźniki natężenia bólu w skalach VAS i WOMAC. Nie stwierdzono różnicy między działaniami niepożądanymi odnotowywanymi w grupie interwencyjnej i placebo. Jednak nie podano pełnej informacji dotyczącej receptury preparatu, ponadto jego złożony skład uniemożliwia określenie wpływu *Curcuma longa* na skuteczność terapii. [133] Badacze sprawdzili również efektywność tej samej kompozycji (*Withania somnifera*, *Boswellia serrata*, *Zingiber officinale* oraz *Curcuma longa*) w monoterapii oraz w połączeniu z LMPCH w leczeniu RZS u 182 osób. W 16-tygodniowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu pacjenci nie przyjmowali leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby. 40% z nich

kontynuowało stałą dobową niską dawkę ($<7,5$ mg na dobę) prednizonu. Pomimo poprawy według American College of Rheumatology odpowiedź nie była w sposób istotny statystycznie lepsza od placebo. Jedyną znaczącą różnicą między grupami interwencyjną i placebo dotyczyła zmniejszenia obrzęku stawów i czynnika reumatoidalnego. [140]

Zachęteni wynikami, badacze podjęli długoterminową próbę z udziałem 165 osób. Pacjenci mieli objawy przewlekłej aktywnej choroby i nie stosowali wcześniej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby. 57 osób otrzymywało prednizon w stałej niskiej dawce. Wszyscy byli badani co 10–14 tygodni w rutynowej praktyce reumatologicznej, stosując standardowe normy opieki. Kontynuowali stosowanie preparatu z surowcami naturalnymi przez cały okres badania (w ilości odpowiadającej 36 mg kłącza kurkumy na dobę), zalecono im prowadzenie zdrowego stylu życia. Na podstawie oceny klinicznej reumatolog dodał LMPCH i/lub sterydy u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią (chlorochina i/lub metotreksat). Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą miar skuteczności American College of Rheumatology 20. Choć preparat przewyższał placebo w każdym teście, nie zostało spełnione podstawowe kryterium skuteczności - odpowiedź ACR20 (poprawa o 20%). [138] W Tabeli 10. przedstawiono podsumowanie zebranych informacji dotyczących kłącza kurkumy.

Tabela 10. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących kłącza kurkumy.

Ilość rekordów		Ilość analizowanych prac po selekcji		Opracowania
przed selekcją	po selekcji	Analiza skuteczności surowca		Analiza skuteczności preparatu złożonego, w skład którego wchodzi surowiec
352	31	21		2
Wyniki/Wnioski		<p>zwyrodnienie stawu kolanowego/biodrowego: Po 7 dniach terapii 500 mg ekstraktu z kurkumy (20% kurkuminoidów) odnotowano znaczącą redukcję CRP w stosunku do placebo, nie zaobserwowano przy tym znaczącej poprawy w odczuwaniu dolegliwości bólowych. Dłuższy czas terapii (3 miesiące) przy tej samej dawce surowca skutkowało istotnym zmniejszeniem dolegliwości w porównaniu do placebo.</p> <p>1 g ekstraktu z kurkumy (836 mg kurkuminoidów) stosowany codziennie przez 6 tygodni pozwolił na redukcję dolegliwości odpowiadającą 1950 mg paracetamolu (dawki podzielone) oraz na zmniejszenie poziomów CRP i TNF-α odpowiednio o 37% i 75%. Efekt terapeutyczny 1-2 g kurkuminoidów dziennie porównywalny do 800-1200 mg ibuprofenu.</p> <p>Nie zaobserwowano różnicy po wdrożeniu surowca (1 g/dzień) do terapii diklofenakiem przy dawkach 75 i 100 mg/dzień, ale przy 50 mg diklofenaku efekty były korzystniejsze w porównaniu do placebo. 80 mg/dzień kurkuminy (w postaci nanomiceli) stosowane przez 3 miesiące łącznie z 50 mg diklofenaku obniżyło poziom CRP i limfocytów T CD4⁺ i CD8⁺, Th17 i B oraz zwiększyło poziom limfocytów Th Treg. 90 mg kurkuminoidów w tym samym stopniu co 75 mg/dzień diklofenaku redukowało wydzielanie COX-2 w mazi stawowej.</p> <p>1 g ekstraktu z kurkumy w większym stopniu łagodził dolegliwości bólowe niż 1,5 g glukozaminy bądź połączenie takiej dawki glukozaminy z kurkumą (1 g). 154,2 mg kurkuminoidów dołączone do 1 g chlorowodoru glukozaminy dwukrotnie lepiej redukowało dolegliwości niż taka sama ilość glukozaminy z 415 mg siarczanu chondroityny.</p>	<p>zwyrodnienie stawu kolanowego/biodrowego: korzystne efekty oddziaływania preparatów wieloskładnikowych; rozbieżna zawartość surowca: 80 – 300 mg ekstraktów różnej mocy; trudno ocenić wpływ pojedynczego składnika na sumaryczny efekt terapii</p> <p>RZS: miesięczna fitoterapia preparatem wieloskładnikowym FYI™ pozwoliła na remisję choroby u 82% pacjentów. Z kolei terapia preparatem z witanii ospałej, kadzidłowca indyjskiego, imbiru i kurkumy nie przyniosła zakładanych rezultatów terapeutycznych</p>	EMA: raport, Monografia WHO: monografia ESCOP: monografia

	<p>6 tygodni stosowania 1,5 g kurkuminoidów wykazało zmniejszenie stężenia markerów stresu oksydacyjnego w organizmie, choć pojawiło się także badanie, gdzie efekt ten nie był wyraźny (statystycznie istotna redukcja dotyczyła wówczas tylko hs-CRP).</p> <p>1,5 g kurkuminoidów połączone z 150 mg olejku eterycznego z kurkumy pozwoliło na uzyskanie poprawy w testach sprawnościowych w porównaniu do placebo, jeszcze lepsze wyniki uzyskano przy połączeniu kurkumy z żywicą kadzidłowca indyjskiego (odpowiednio 930 mg i 450 mg).</p> <p>Dawka ekstraktu z kłącza kurkumy odpowiadająca 168 mg kurkuminoidów powodowała znaczącą ulgę w dolegliwościach pacjentów oraz poprawę w zakresie stężenia markera degradacji chrząstki.</p> <p>1 g ekstraktu z kurkumy był skuteczniejszy niż placebo w przypadku dolegliwości bólowych kolan, ale nie wpływał na wysiękowe zapalenie błony maziowej ani na skład chrząstki stawu kolanowego.</p> <p>Stosowanie kurkumy w terapii wpływało korzystnie na funkcje przewodu pokarmowego.</p> <p>RZS: Dawki 500 i 1000 mg surowca pozwalały na znaczną redukcję dolegliwości (odpowiednio o >50% i >65%) oraz redukcję wyniku OB (>88%), CRP (30%) i RF (>80%) w stosunku do placebo (36 pacjentów w badaniu).</p>	<p>(poprawa o 20%), odpowiedź nie była znacząco lepsza od wyników uzyskanych dla grupy placebo.</p>	
<p>Podsumowanie</p>	<p>Surowiec może być skuteczny już w dawce 0,5 g/dzień, jednak pojawienie się efektów terapeutycznych wymaga dłuższego stosowania (co najmniej kilka tygodni). W dawce odpowiadającej 1 – 2 g kurkuminoidów efekty terapeutyczne w przypadku łagodnych dolegliwości związanych z chorobą zwyrodnieniową stawów porównywalne do działania 1200 mg ibuprofenu lub 1950 mg paracetamolu (w dawkach podzielonych). Korzystny efekt odnotowano po wdrożeniu pomocniczo do terapii diklofenakiem w dawce 50 mg/dzień, przy wyższych dawkach diklofenaku efekt działania kurkumy nie był znaczący.</p> <p>1 g ekstraktu działał lepiej pod kątem dolegliwości związanych ze zwyrodnieniem stawów niż 1,5 g glukozaminy. Połączenie w terapii kurkumy z glukozaminą okazało się korzystniejsze niż stosowanie tej samej dawki glukozaminy z chondroityną. Kurkuma może przynosić także korzyści w RZS (prawdopodobnie ze względu na właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne i immunomodulujące), ale wymaga to dalszej weryfikacji. Może być wdrażana łącznie z terapią NLPZ, a nawet łagodzić możliwe zaburzenia trawienia związane z farmakoterapią. Dla surowca dostępne opracowania EMA, WHO, ESCOP.</p>		

4.4.5 Kłącze imbiru

Tabela 11. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu baz danych dla kłącza imbiru.

kryteria wyszukiwania	ilość rekordów	ilość rekordów wykluczonych na podstawie przeglądu abstraktów	rekordy uwzględnione w badaniu (30)
baza danych PubMed : only clinical trials or randomized controlled trials	25	14 prac wykluczono (inny obszar badań)	[123], [141], [142], [143], [144], [145], [146], [147], [148], [149], [150]
baza danych Scopus : articles and conference papers (1) (reviews and book chapters excluded, field of interest – Agricultural and Biological Sciences, Physics and Astronomy - excluded)	84	65 prac wykluczono: publikacje przeglądowe/metaanalizy (9), badania in vitro lub na zwierzętach (26), inny obszar badań (29)	[107], [133], [142], [145], [146], [147], [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], [156], [157], [158], [159], [160], [161], [162]
baza danych Web of Science : only articles	20*	2 prace wykluczono (prace przeglądowe/metaanalizy)	[79], [107], [133], [142], [145], [147], [149], [150], [152], [154], [158], [159], [160], [162], [163], [164], [165], [166]

*po wstępnym przeglądzie tytułów i abstraktów

Tabela 11. przedstawia wykaz prac uzyskanych w wyniku przeglądu wybranych baz danych dla kłącza imbiru według przyjętych kryteriów. Najwcześniej datowane publikacje, na które natrafiono podczas niniejszego przeglądu, opisywały działanie terapeutyczne imbiru w schorzeniach narządu ruchu w oparciu o studium przypadków. W 1989 r. K.C. Srivastava oraz T. Mustafa wspomnieli o 7 pacjentach w Danii, którzy na własną rękę zaczęli stosować sproszkowany korzeń imbiru w różnych dawkach. Wszyscy zgłosili redukcję objawów. [151] Na tej podstawie badacze przeprowadzili próbę opartą o wypełnienie kwestionariusza przez 56 osób cierpiących na dolegliwości związane z RZS (28 osób), ChZS (18 osób) oraz bólem mięśni (10 osób). 74% osób z RZS odczuło znaczącą redukcję nasilenia bólu związanego z chorobą, w przypadku pacjentów z ChZS było to 55%. Imbir był także skuteczny w bólach mięśni. Nie powodował działań niepożądanych (z reguły dawki 1-2 g sproszkowanego korzenia) nawet przy długotrwałym stosowaniu (do 3 lat), w tym u 80-letniej pacjentki po jednostronnej nefrektomii. [152]

W 2000 roku opublikowano wyniki porównania skuteczności ekstraktu z kłącza imbiru z ibuprofenem i placebo u 56 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego lub kolanowego. Badanie składało się z trzech naprzemiennych, 21 dniowych okresów leczenia: 510 mg ekstraktu z kłącza imbiru w 3 dawkach podzielonych, 1200 mg ibuprofenu w 3 dawkach podzielonych lub placebo. Paracetamol był stosowany jako lek ratunkowy. Biorąc pod uwagę natężenie bólu w skali VAS oraz wskaźnik Lequesne'a stwierdzono, że ekstrakt z kłącza imbiru działał mniej efektywnie niż ibuprofen. Sumarycznie badaniu krzyżowym nie wykazano istotnej różnicy między placebo a ekstraktem z imbiru, natomiast różnice w pierwszym okresie leczenia wykazały lepszy efekt w grupach interwencyjnych niż w grupie placebo. Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii, pacjenci podczas stosowania ekstraktu odnotowywali niesmak w ustach. [141]

Kolejne porównanie skuteczności terapeutycznej kłącza imbiru i ibuprofenu prowadzono w 2002 roku w Iranie. 120 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (biodrowego lub kolanowego) podzielono na 3 grupy: 40 osób stosowało ibuprofen (1200 mg dziennie w 3 dawkach podzielonych), 40 osób stosowało suchy ekstrakt etanolowy z kłącza imbiru (30 mg dziennie, DER 33:1), 40 osób należało do grupy placebo. Po miesiącu określono różnicę w wynikach natężenia bólu mierzonego za pomocą skali VAS, sztywności, obrzęku stawów i zakresu ruchomości. Wyniki uzyskane w zakresie natężenia bólu oraz sztywności w grupach stosujących imbir i ibuprofen były znacząco lepsze od placebo, z kolei różnica między nimi nie była statystycznie istotna. Nie odnotowano istotnej poprawy w nasileniu obrzęku stawów oraz w zakresie ruchomości stawów dla każdej z grup w stosunku do placebo. [153] Ta sama grupa naukowców kontynuowała badania nad ekstraktem z imbiru. Tym razem 40 pacjentów z ChZS stosowało ekstrakt z imbiru (30 mg dziennie, DER 33:1) przez 2 miesiące, w tym samym czasie druga, tak samo liczna grupa przyjmowała ibuprofen (1200 mg dziennie w trzech dawkach podzielonych). Ponownie stwierdzono, że wyniki uzyskane w zakresie natężenia bólu w skali VAS oraz sztywności w grupach stosujących imbir i ibuprofen były znacząco różne od wartości bazowych, z kolei różnica między grupami nie była statystycznie istotna. Nie odnotowano istotnej poprawy w nasileniu obrzęku stawów oraz w zakresie ruchomości stawów w każdej z grup. [163]

261 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego i bólem od umiarkowanego do ciężkiego zostało włączonych do randomizowanego, podwójnie ślepego, kontrolowanego placebo, wielośrodkowego badania trwającego 6 tygodni. Pacjenci otrzymywali produkt na

bazie roślin z rodziny imbirowatych (ilość odpowiadająca 5 – 8 g *Zingiber officinale* i 1 – 3 g *Alpina galanga*) lub placebo dwa razy dziennie, lekiem ratunkowym był paracetamol. Podstawową zmienną charakteryzującą skuteczność terapeutyczną był odsetek osób odpowiadających na leczenie, które doświadczały zmniejszenia bólu kolana co najmniej o 15 mm według VAS (0 - 100 mm) podczas stania. Wśród 247 pacjentów, którzy ukończyli badanie, odsetek osób odpowiadających na leczenie doświadczających zmniejszenia bólu kolana podczas stania był istotnie wyższy w grupie interwencyjnej w porównaniu z grupą kontrolną. Analiza drugorzędowych zmiennych wykazała większą poprawę w grupie z ekstraktem z imbiru w porównaniu z grupą kontrolną: zmniejszenie bólu kolana w pozycji stojącej, zmniejszenie bólu kolana po przejściu 15 m, zmniejszenie przyjmowania leków ratunkowych. Jakość życia została oceniona jednakowo w obu grupach. Pacjenci otrzymujący ekstrakt z imbiru doświadczyli więcej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu do grupy placebo (59 pacjentów w porównaniu z 21 pacjentami). Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego były w większości łagodne. [142]

29 pacjentów w wieku 42–85 lat z artrozą stawu kolanowego zostało włączonych do 6-miesięcznego badania z kontrolą placebo. Grupie leczonej podawano ekstrakt z imbiru (250 mg *Zingiberis rhizoma* 4 razy dziennie, co odpowiadało 40 mg gingeroli). Po 3 miesiącach terapii uczestnicy z grupy interwencyjnej otrzymywali placebo, a uczestnicy z grupy placebo przechodzili na fitoterapię. Wyniki oceniano za pomocą 100-milimetrowej skali bólu VAS, za pomocą której charakteryzowano natężenie bólu i sprawność czynnościową (WOMAC). 8 pacjentów nie ukończyło badania z powodu braku efektów terapii (3 z grupy, która najpierw stosowała ekstrakt z imbiru, 5 z grupy rozpoczynającej od placebo), 2 pacjentów zrezygnowało z powodu zgagi (podczas przyjmowania ekstraktu z imbiru). 20 pacjentów ukończyło 24-tygodniowy okres badania, a 19 kontynuowało fitoterapię przez kolejny 24-tygodniowy okres obserwacji. Spadek wskaźnika VAS w każdej z grup po 3 miesiącach był porównywalny – wyniki nie różniły się w sposób istotny statystycznie. Po kolejnych 3 miesiącach (24 tydzień badania) poprawa wyniku w skali VAS była znacząco lepsza w grupie, która najpierw stosowała placebo, a potem surowiec roślinny. W ostatniej fazie badania (25-48 tydzień), kiedy wszyscy uczestnicy stosowali fitoterapię, wyniki utrzymywały się na stosunkowo niskim poziomie, odpowiadającemu wartości uzyskanym w 24 tygodniu badania w grupie rozpoczynającej od placebo. [143]

Przeprowadzono podwójnie ślepą, randomizowaną, kontrolowaną próbę dotyczącą stosowania sproszkowanego imbiru w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych. 30 pacjentów w grupie interwencyjnej otrzymywało 500 mg surowca 2 razy dziennie, 30 pacjentów należało do grupy placebo. Terapia trwała 8 tygodni. Skuteczność fitoterapii oceniano za pomocą kwestionariusza KOOS. Przy dawce 1 g imbiru dziennie nie zaobserwowano istotnej statystycznie poprawy badanych parametrów w porównaniu do placebo, w tym natężenia bólu i sprawności czynnościowej. Badane parametry fizykochemiczne (morfologia, ciśnienie, masa ciała) nie uległy zmianie. Tylko 1 pacjent z grupy interwencyjnej zgłosił działanie niepożądane - zgagę, podczas gdy w grupie placebo odnotowano aż 9 przypadków działań niepożądanych, w tym 3 osoby zgłosiły zgagę. Według autorów 1 g imbiru dziennie nie jest w stanie złagodzić bólu stawów oraz poprawić jakości życia podczas 8-tygodniowego leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. [144]

Porównano fitoterapię z imbirem do terapii z diklofenakiem w populacji osób z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych lub biodrowych. 21 pacjentów otrzymywało dobowo 200 mg ekstraktu *Zingiber officinalis* (suchy ekstrakt z kłącza imbiru, DER 20:1) w dwóch dawkach podzielonych, 22 osoby stosowały 100 mg diklofenaku dziennie. Obie grupy otrzymywały również 1 g glukozaminy dziennie w dwóch dawkach podzielonych. Po 4 tygodniach terapii na podstawie formularza oceny nasilenia niestrawności oceniono ból żołądkowo-jelitowy i niestrawność. U pacjentów przed i po leczeniu wykonano również ezofagogastroduodenoskopię (EGD) wraz z biopsją. Zmierzono poziomy gastryny-17 w surowicy oraz poziomy prostaglandyn E1, E2, F2 α i 6-keto PGF1 α w błonie śluzowej żołądka. Fitoterapia wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia bólu i brakiem zmian w niestrawności. Stwierdzono znacząco podwyższone poziomy prostaglandyn E1, E2 i F2 α w błonie śluzowej żołądka oraz wzrost poziomu gastryny-17 w surowicy. Z kolei w grupie stosującej diklofenak obserwowano nasilenie bólu i niestrawności z odpowiadającym znacznym spadkiem prostaglandyn oraz patologicznymi zmianami w obrębie błony śluzowej żołądka. Obie grupy wykazały istotne zmniejszenie nasilenia bólu (VAS), zarówno podczas stania, jak i w ruchu. Według badaczy kombinacja imbiru z siarczanem glukozaminy jest tak samo skuteczna jak terapia diklofenakiem z siarczanem glukozaminy, ale bezpieczniejsza w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów, gdyż nie wpływa znacząco na stan błony śluzowej żołądka. Nasilenie syntezy prostaglandyn w obrębie błony śluzowej żołądka stanowi mechanizm ochronny, wspomaga jej prawidłowy stan. [145]

60 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego włączono do randomizowanego, otwartego badania i podzielono na trzy równoliczne grupy otrzymujące przez 12 tygodni:

grupa I) 50 mg diklofenaku,

grupa II) 750 mg sproszkowanego kłącza imbiru,

grupa III) 50 mg diklofenaku i oraz 750 mg sproszkowanego kłącza imbiru.

Bezpieczeństwo monitorowano poprzez odnotowywanie zdarzeń niepożądanych podczas badania. Analiza punktacji WOMAC i punktacji VAS we wszystkich trzech grupach wykazała istotną statystycznie poprawę w czasie we wszystkich grupach (Tabela 12).

Tabela 12. Porównanie skuteczności terapeutycznej kłącza imbiru i diklofenaku. [146]

wskaźnik	grupa I (diklofenak)	grupa II (kłącze imbiru)	grupa III (diklofenak + kłącze imbiru)
	poprawa względem wartości bazowej (%)		
WOMAC	74,83	63,68	79,43
VAS	60,31	59,11	66,77

Pacjentów z grupy III, którzy otrzymywali zarówno imbir, jak i diklofenak, charakteryzowała liczbowo nieco większa poprawa niż tych, którzy stosowali monoterapie. Nie było statystycznie istotnej różnicy między trzema grupami pod względem zdarzeń niepożądanych. [146]

Oceniono wpływ terapii sproszkowanym imbirem (1 g dziennie w 2 dawkach podzielonych stosowany przez 3 miesiące) na czynniki prozapalne u 100 osób (50 osób – grupa interwencyjne, 50 osób – grupa placebo) ze zwyrodnieniem stawu kolanowego. Analiza próbek surowicy po 3 miesiącach wykazała istotne zmniejszenie poziomu TNF- α i IL-1 β względem wartości bazowych u osób stosujących fitoterapię w porównaniu do placebo. [148]

70 pacjentów z aktywnym RZS zostało losowo przydzielonych do dwóch grup, które otrzymywały codziennie 1,5 g sproszkowanego imbiru lub placebo przez 12 tygodni. Oceniono aktywność choroby mierząc ekspresję wybranych genów pośrednich odporności i stanu zapalnego. Na podstawie wyników autorzy uznali, że surowiec może zmniejszać objawy choroby poprzez zwiększenie ekspresji genów FoxP3 oraz zmniejszenie ekspresji genów ROR γ t i T-bet. Zwiększenie poziomu czynnika transkrypcyjnego FoxP3 poprawia zdolność limfocytów Th Treg do hamowania proliferacji efektorowych komórek T

i wydzielania cytokin. Jądrowy czynnik transkrypcyjny ROR γ t bierze udział w indukcji transkrypcji interleukiny IL-17, z kolei IL-17 indukuje ekspresję cytokin zapalnych IL-1, IL-6 i TNF- α , NOS, metaloproteinaz i chemokin, a tym samym nasila rozwój RZS. Ekspresja czynnika transkrypcyjnego T-bet sprzyja nadprodukcji limfocytów Th1. [150]

Obszerne indyjskie badanie opublikowane w 2013 roku w czasopiśmie *Rheumatology* objęło 440 osób z ChZS. Pacjentów podzielono na 4 równoliczne grupy stosujące odpowiednio:

grupa I) ajurwedyjski preparat wieloskładnikowy SGCG w ilości 2400 mg dziennie w trzech dawkach podzielonych, co odpowiadało 200 mg wodno-alkoholowego ekstraktu z kłącza *Zingiber officinale* oraz 600 mg ekstraktu z żywicy *Boswellia serrata* na dzień,

grupa II) ajurwedyjski preparat wieloskładnikowy SGC w ilości 2400 mg dziennie w trzech dawkach podzielonych, co odpowiadało 200 mg wodno-alkoholowego ekstraktu z kłącza *Zingiber officinale*,

grupa III) siarczan glukozaminy w ilości 2000 mg dziennie w 3 dawkach podzielonych,

grupa IV) celekoksyb w ilości 200 mg dziennie w 3 dawkach podzielonych.

Leki ajurwedyjskie okazały się równoważne z doustnym siarczanem glukozaminy i celekoksybem w zmniejszaniu bólu kolana i poprawie jego funkcji (poprawa wskaźnika VAS i WOMAC o ok. 20-30%) u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego po 24 tygodniach leczenia. Działania niepożądane w każdej z badanych grup interwencyjnych były łagodne i porównywalne z wyjątkiem nieoczekiwanego wzrostu częstości występowania bezobjawowego wysokiego poziomu AlAT u pacjentów leczonych lekami ajurwedyjskimi. [147]

Wcześniej ta sama grupa badawcza oceniała skuteczność:

- I) ajurwedyjskiego preparatu ziołowego, w skład którego wchodził ekstrakt z kłącza imbiru, w terapii RZS. Mieszankę ekstraktów z: *Zingiber officinale*, *Tinospora cordifolia*, *Withania somnifera* i *Tribulus terrestris* w ilości 750 mg dziennie (w dwóch dawkach podzielonych) stosowano przez 24 tygodnie u 41 pacjentów, którzy stosowali równolegle 200 mg siarczanu hydroksychlorochiny dziennie. Jako mierniki efektywności przyjęto:
 - a) ilość bolących/tkliwych stawów
 - b) liczbę stawów z obrzękiem
 - c) ogólną ocenę aktywności choroby przez lekarza i pacjenta
 - d) wynik odpowiadający kwestionariuszowi Stanford Health Assessment
 - e) pomiar natężenia bólu z wykorzystaniem VAS

f) rejestr działań niepożądanych.

Poprawa uzyskana w każdej z grup była podobna, a skuteczność każdej z dwóch terapii została uznana przez autorów za porównywalną. Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych ani istotnych zmian w parametrach fizykochemicznych dotyczących metabolizmu oraz funkcji wątroby i nerek. [149]

II) pięciu mieszanek ziół ajurwedyjskich na bazie wodnego ekstraktu z *Zingiber officinale* (1 g w dziennej dawce) oraz ekstraktów: *Tinospora cordifolia*, *Emblica officinale*, *Withania somnifera* oraz *Tribulus terrestris*. Wszystkie grupy, w tym porównawcze stosujące placebo i siarczan glukozaminy (1 g dziennie), liczyły 35 pacjentów. Jako główne mierniki efektywności przyjęto:

- a) wynik w skali VAS odpowiadający nasileniu bólu odczuwanego przy wysiłku;
- b) ocenę dolegliwości na podstawie zmodyfikowanej wersji kwestionariusza WOMAC.

Po 16 tygodniach okazało się, że poprawa uzyskana w każdej z grup, a także ilość zgłaszanych działań niepożądanych (głównie łagodne zaburzenia w funkcjonowaniu układu pokarmowego), nie różni się statystycznie od placebo. Największa redukcja bólu charakteryzowała mieszankę ekstraktu z kłącza imbiru z roślinami *Tinospora cordifolia* i *Emblica officinale*. [154] Tolerancja opisywanych preparatów na bazie kłącza imbiru badana była również dla większych dawek (1,5-2 razy większe ilości surowców w dziennej dawce preparatów ajurwedyjskich). Także w tej próbie żaden z 86 pacjentów nie zgłosił poważnych działań niepożądanych, nikt też nie wycofał się z powodu jakiegokolwiek toksyczności związanej z lekiem. [155] Inne badanie arjuwedyjskich ziół stosowanych w zwyrodnieniu stawów dotyczyło preparatu, w którym kłącze imbiru stanowiło jeden z 7 składników i było go stosunkowo najmniej (30 mg w dziennej dawce w porównaniu do pozostałych surowców zastosowanych w ilości 100-260 mg). Dlatego ciężko ocenić jego wkład w jakiegokolwiek uzyskane efekty terapeutyczne (badanie nie uwzględniało placebo). [157]

W 2020 roku opublikowano wyniki badania nad arjuwedyjską kompozycją tych samych surowców. 27 pacjentów z RZS stosowało fitoterapię *Zingiber officinale* i *Tinospora cordifolia* (odwar z 50 g sproszkowanej rośliny), 27 pacjentów stosowało indometacynę (75 mg 2 razy dziennie), a trzecia, tak samo liczna grupa stosowała fitoterapię i indometacynę. Redukcja dolegliwości oraz poprawa w wynikach CRP i OB po miesiącach terapii była podobna w każdej z trzech grup - fitoterapia była niemal tak samo skuteczna jak standardowe stosowanie indometacyny. [161]

Fitoterapię RZS z wykorzystaniem *Zingiber officinale* (5 g) i *Tinospora cordifolia* uzupełniono o ajurwedyjską terapię oczyszczającą Virecana Karma. Jej głównym zadaniem była detoksyfikacja i zmniejszenie stanu zapalnego. Trzymiesięczne badanie ukończyło 32 pacjentów, z czego 12 należało do grupy interwencyjnej, a 20 do grupy kontrolnej stosującej etorykoksyb (90 mg). Poprawa w wynikach dotyczących nasilenia bólu, tkliwości, obrzęku i sztywności stawów była porównywalna w każdej grupie. W grupie stosującej fitoterapię w większym stopniu obniżeniu uległy poziomy markerów ustrojowych stanu zapalnego: RF, CRP, TNF- α , przeciwciał anty-CCP. [165]

Przetestowano również efektywność wieloskładnikowego preparatu arjuwedyjskiego AHPL/AYTAB/0313, stosowanego przez 180 dni. Ilość ekstraktu z kłącza imbiru w dziennej dawce wynosiła 80 mg. Badanie ukończyło 48 osób. Znaczące zmniejszenie bólu stawu kolanowego (VAS) zaobserwowano już od 30 dnia terapii, utrzymywało się ono do końca leczenia. Pod koniec badania zaobserwowano 76,4% zmniejszenie bólu stawu kolanowego. Wyniki zaobserwowane na VAS były zgodne z wynikami ocenianymi na podstawie skali bólu WOMAC, gdzie znaczna redukcja bólu rozpoczęła się od 30 dnia i trwała do końca badania. Pod koniec badania stwierdzono 78,6% zmniejszenie bólu stawu kolanowego według skali WOMAC. Początkowo prawie wszyscy badani stosowali pomocniczo leki przeciwbólowe. Po miesiącu sięgało po nie tylko 11, a pod koniec badania tylko 5 osób. Wśród tych przypadków, większość badanych wymagała lekarstwa ratunkowego w celu złagodzenia bólu, który pojawiał się z powodu jakichś nietypowych lub ciężkich zdarzeń: ćwiczeń lub podróży, które miały miejsce oprócz typowych codziennych czynności. [166]

Badanie na 50 pacjentach z pierwotną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego z klinicznie wykrytym wysiękiem w stawie polegało na porównaniu efektywności terapii loksoprofenem (180 mg w trzech dawkach podzielonych) do terapii loksoprofenem połączonej z japońską mieszanką ziołową Boguito (suchy ekstrakt z surowców roślinnych zmieszanych w następujących ilościach odpowiadających dziennej dawce: łodygi *Sinomenium* 5,0 g, korzenia traganka 5,0 g, kłącza *Atractylodes lancea* 3,0 g, owocu *Ziziphus jujuba* 3,0 g, korzenia lukrecji 1,5 g oraz kłącza imbiru 1,0 g w dziennej dawce 7,5 g). W obu grupach w porównywalnym stopniu poprawiły się wyniki badania kolan oparte na punktacji *Knee Society Rating System* oraz zdolność wchodzenia i schodzenia po schodach. Różnica między grupami dotyczyła głównie wysięku w stawach, który był znacząco redukowany tylko w przypadku wdrożenia fitoterapii. [156]

Z kolei wdrożenie do standardowej terapii 54 osób z objawową, umiarkowaną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego suplementacji preparatem z N-acetylo-D-glukozaminy, kłącza imbiru i ekstraktu z *Boswellia serrata* pozwoliło na uzyskanie większej poprawy wyników w skalach Karnofsky'ego i WOMAC po 6 miesiącach. Różnica długości dystansu możliwego do przejścia bez bólu w porównaniu do wartości wyjściowych była ponad 3 razy większa w grupie interwencyjnej w stosunku do grupy leczonej standardowo (155,7 m vs. 51,9 m). Wdrożony preparat obniżał również istotnie parametry dotyczące stanu zapalnego takie jak OB., CRP czy poziom stresu oksydacyjnego (analiza miernikiem FRAS). Co istotne, w pierwszym tygodniu badania stosowano 1500 mg N-acetylo-D-glukozaminy, 750 mg ekstraktu z kłącza imbiru (standaryzacja: 5% gingeroli) oraz 540 mg ekstraktu z *Boswellia serrata* (standaryzacja: 65% kwasów boswelliowych) dziennie. Następnie ilość surowców zredukowano odpowiednio do 1000 mg, 500 mg oraz 360 mg i takie dawkowanie utrzymane było aż do końca badania. [158] Podobną kompozycję surowców G. Belcaro i in. testowali przez 6 miesięcy. Według autorów dodatek *Centella asiatica* do N-acetylo-D-glukozaminy, kłącza imbiru i ekstraktu z *Boswellia serrata* korzystnie wpływał regularność powierzchni i wysięk w stawach. Parametry te uległy największej poprawie w grupie, która stosowała kompozycję wymienionych czterech surowców (pozostałe grupy obejmowały surowce: chondroitynę i glukozaminę, glukozaminę, ekstrakt z *Boswellia serrata* z ekstraktem z imbiru, oraz leczenie standardowe). [162]

6-miesięczne badanie prowadzone we Francji na obszernej grupie 2030 osób ze zwyrodnieniem stawów (1730 osób ukończyło badanie) dotyczyło wdrożenia do ich terapii standardowej preparatu zawierającego 1500 mg siarczanu glukozaminy, 2 mg siarczanu miedzi, 100 mg ekstraktu z korzenia imbiru oraz 24 mg witaminy C w dziennej dawce. 83% pacjentów zgłosiło poprawę w bólu. Pod względem skuteczności 13% pacjentów oceniło leczenie jako wysoce skuteczne, 50% skuteczne, 25% umiarkowanie skuteczne i 12% nieskuteczne. Tolerancję oceniono jako doskonałą u 97% pacjentów. Wśród pacjentów, u których odnotowano działania niepożądane (3%), ponad połowa zgłaszała zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, wzdęcia, zaparcia, ból w nadbrzuszu), a 0,5% skórne reakcje alergiczne. Nie zgłoszono żadnego ciężkiego działania niepożądanego. Warto podkreślić, że wiodącym celem badania było określenie jak na efektywność leczenia wpływa stopień przestrzegania zaleceń lekarskich w dłuższym przedziale czasu. Według autorów to właśnie ten czynnik w dużej mierze dotyczy terapii przewlekłych. [159]

50 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego otrzymywało przez 4 tygodnie preparat ze standaryzowanych ekstraktów *Zingiber officinale* i *Acmella oleracea* (dzienna dawka odpowiadała 75 mg *Zingiber officinale* oraz 15 mg *Acmella oleracea*). Odnotowano poprawę wyniku w skali natężenia bólu VAS. Suplementacja diety była powiązana z istotną statystycznie poprawą funkcji kolana według wyników w skalach WOMAC i Lysholm. Wykazano również statystycznie istotny spadek głównych wskaźników zapalenia stawu kolanowego, takich jak CRP i OB. Niestety w badaniu nie uwzględniono możliwego efektu placebo. [160]

Imbir łączono również z jeżówką wąskolistną. Badanie miało na celu ocenę wpływu 30 dni terapii ekstraktami *Zingiber officinale* i *Echinacea angustifolia* (odpowiednio 25 mg i 5 mg surowców dziennie) na stan zapalny i przewlekły ból w ChZS. Pierwszorzędownym punktem końcowym było określenie natężenia bólu w porównaniu do wartości wyjściowej za pomocą Tegner Lysholm Knee Scoring. Drugorzędowymi punktami końcowymi była ocena natężenia bólu według skali VAS, ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia za pomocą kwestionariusza SF-36 oraz parametry antropometryczne. Po suplementacji zaobserwowano istotną poprawę w skali Lysholm i SF-36 oraz zmniejszenie obwodu kolana o 5,2 mm, z kolei poprawa wyniku w skali VAS nie była znacząca. Niestety próba nie uwzględniła placebo, ponadto wyniki dotyczyły tylko 15 osób. W publikacji nie przedstawiono również szczegółów dotyczących rodzaju stosowanych ekstraktów roślinnych. [164] W Tabeli 13. przedstawiono podsumowanie zebranych informacji dotyczących kłącza imbiru.

Tabela 13. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących kłącza imbiru.

Ilość rekordów		Ilość analizowanych prac po selekcji		Opracowania	
przed selekcją	po selekcji	Analiza skuteczności surowca		Analiza skuteczności preparatu złożonego, w skład którego wchodzi surowiec	
129	30	11		19	
Wyniki/Wnioski		<p>ChZS: Z 18 pacjentów po wdrożeniu imbiru do terapii ulgę w dolegliwościach odczuła około połowa (kwestionariusz). W badaniu porównawczym do ibuprofenu (510 mg ekstraktu vs. 1200 mg ibuprofenu dziennie) surowiec nie działał efektywniej niż placebo u 57 osób, z kolei próba na 120 pacjentach wykazała, że 30 mg ekstraktu (DER 33:1) jest tak samo skuteczne w łagodzeniu dolegliwości, jak ibuprofen w dawce 1200 mg dziennie. Stosowanie 1 g sproszkowanego imbiru przez 8 tygodni nie złagodziło bólu stawów ani nie poprawiło jakości życia u 30 pacjentów w porównaniu do placebo (30 osób).</p> <p>Po 3 miesiącach terapii (codziennie 1 g <i>Zingiberis rhizoma</i> lub placebo) u 20 pacjentów nie odnotowano różnicy w łagodzeniu dolegliwości bólowych między grupą interwencyjną a placebo; zamiana terapii u pacjentów na przeciwną spowodowała, że u pacjentów rozpoczynających od placebo i przechodzących na fitoterapię wskaźnik natężenia bólu uległ znaczącej poprawie.</p> <p>200 mg ekstraktu z imbiru (DER 20:1) po miesiącu miało porównywalną skuteczność przeciwbólową do 100 mg diklofenaku dziennie (terapię łączono z doustnym przyjmowaniem 1 g glukozaminy dziennie). W przeciwieństwie do diklofenaku, terapia z imbirem nie wpływała negatywnie na stan błony śluzowej żołądka. W innej 3 miesięcznej próbie 750 mg sproszkowanego kłącza imbiru (20 osób) wykazywało efekt porównywalny do 50 mg diklofenaku (20 osób), terapię można było także łączyć (20 osób). 1 g kłącza imbiru dziennie przez 3 miesiące powodował zmniejszenie poziomu TNF-α i IL-1β.</p> <p>RZS: Z 28 pacjentów po wdrożeniu imbiru do terapii ulgę w dolegliwościach odczuło</p>		<p>zwyrodnienie stawu kolanowego/biodrowego: korzystne efekty oddziaływania preparatów wieloskładnikowych, w tym na bazie receptur ajurwedyjskich; rozbieżna zawartość surowca: 30 – 1000 mg, ekstrakty różnej mocy; trudno ocenić wpływ pojedynczego składnika na sumaryczny efekt terapii</p>	EMA: raport, monografia WHO: monografia

	20 (kwestionariusz). Z kolei u 70 pacjentów z aktywnym RZS otrzymujących codziennie przez 12 tygodni 1,5 g kłącza imbiru lub placebo fitoterapia wpływała korzystnie na parametry związane z równowagą immunologiczną i oksydacyjną organizmu.		
Podsumowanie	Liczba badań, w których analizie poddano efektywność surowca jest niewielka, ponadto uzyskane wyniki są rozbieżne i nie potwierdzają jednoznacznie właściwości terapeutycznych. W dwóch próbach łagodził dolegliwości związane z chorobą zwyrodnieniową stawów w stopniu porównywalnym do diklofenaku. Imbir był dobrze tolerowany, pojawiły się sporadyczne doniesienia o możliwości wywoływania zgagi. Uwzględniając szeroką rozbieżność badanych dawek, sugeruje się stosowanie co najmniej 1 g sproszkowanego kłącza dziennie (bądź odpowiadającej ilości ekstraktu) w schorzeniach narządu ruchu o umiarkowanym nasileniu z uwagi na właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne surowca. Dla surowca dostępne opracowania EMA i WHO.		

4.4.6 Owoc róży

Tabela 14. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu baz danych dla owocu róży.

kryteria wyszukiwania	ilość rekordów	ilość rekordów wykluczonych na podstawie przeglądu abstraktów*	rekordy uwzględnione w badaniu (6)
baza danych PubMed : only clinical trials or randomized controlled trials	10	6 prac wykluczono (inny obszar badań)	[102], [167], [168] [169]
baza danych Scopus : reviews and book chapters excluded	97	95 prac wykluczono: publikacje przeglądowe/metaanalizy (7), badania in vitro lub na zwierzętach (10), inny obszar badań (78)	[169], [170]
baza danych Web of Science : only articles	7*	4 prace wykluczono: publikacje przeglądowe/metaanalizy (1), badania in vitro lub na zwierzętach (3)	[169], [170], [171]

*po wstępnym przeglądzie tytułów i abstraktów

Tabela 14. przedstawia wykaz prac uzyskanych w wyniku przeglądu wybranych baz danych dla owocu róży według przyjętych kryteriów. 112 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów zostało losowo przydzielonych do stosowania 5 g na dobę sproszkowanych owoców róży (grupa I) lub placebo (grupa II). Surowiec podlegał standaryzacji: witamina C - 5 mg/g, pektyny 58 mg/g, β -karoten 58 mg/kg, β -sitosterol 0,5 mg/g, kwas foliowy 1,6 mg/kg, witamina E 46 mg/kg. Po trzech miesiącach u każdego pacjenta wdrożono leczenie odpowiadające alternatywnej grupie (osoby stosujące placebo w pierwszej fazie badania zaczęły stosować fitoterapię, osoby z grupy interwencyjnej zaczęły stosować placebo), które trwało przez kolejne 3 miesiące. Pacjenci oceniali zmiany bólu i sztywności stawów po każdym okresie leczenia według 5-stopniowej skali (punktacja 0-5). Notowano również ilość stosowanych pomocniczo leków przeciwbólowych oraz ogólne samopoczucie: nastrój, jakość snu, witalność. Grupa II (najpierw placebo) wykazała znacznie większą poprawę po podaniu surowca niż po placebo ($p < 0,0078$ dla bólu i $< 0,0025$ dla sztywności). W grupie I porównywalną poprawę uzyskano zarówno po fitoterapii, jaki i po placebo. Porównując wyniki uzyskane po pierwszych trzech miesiącach terapii stwierdzono, że 31/47 (66%) badanych odpowiedziało na fitoterapię, podczas gdy 18/50 (36%) odpowiedziało na placebo – różnica ta jest istotna statystycznie. Owoce róży pozwalały na redukcję stosowania

pomocniczych leków przeciwbólowych nawet o 44 %, ale wyniki te nie zostały poparte analizą statystyczną. W żadnej z grup nie wystąpiły żadne poważne skutki uboczne. [167]

47 pacjentów z ChZS przyjmowało codziennie 5 g sproszkowanego owocu róży, a 47 osób stosowało placebo. Jak wcześniej, po trzech miesiącach u każdego pacjenta wdrożono leczenie odpowiadające alternatywnej grupie (osoby stosujące placebo w pierwszej fazie badania zaczęły stosować fitoterapię, osoby z grupy interwencyjnej zaczęły stosować placebo), które trwało przez kolejne 3 miesiące. Odnotowywano nasilenie bólu, sztywność i sprawność czynnościową na podstawie kwestionariusza. Efekty terapii trudno określić mianem spektakularnych, choć czasami poprawa wyników po terapii *Rosa canina* była istotna statystycznie. Przykładowo, grupę rozpoczynającą badanie od fitoterapii charakteryzowało nasilenie bólu odpowiadające wartości 37,0, po trzech tygodniach wynik uległ redukcji do 28,9 (istotne zmniejszenie bólu $p < 0,001$), a po trzech miesiącach ponownie wzrósł do 33,8. Po następnych trzech tygodniach, gdy rozpoczęto stosowanie placebo wzrósł do 36,0, a po trzech miesiącach placebo odnotowano wartość 34,9. Wyniki w skali WOMAC dotyczące sprawności czynnościowej, sztywności i ogólnej oceny nasilenia choroby były nieco niższe po 3 miesiącach leczenia surowcem, jednak można odnieść wrażenie, tak jak w przypadku nasilenia bólu, oscylowały wokół tych samych wartości. Spożycie „leków ratunkowych” znacznie spadło w wyniku fitoterapii. [168]

Efektywność owocu róży sprawdzano również w terapii RZS. W badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, pacjenci zostali losowo przydzieleni do leczenia kapsułkowanym proszkiem z owoców dzikiej róży 5 g dziennie lub odpowiadającym placebo przez 6 miesięcy. Analizowano kwestionariusz oceny zdrowia (Health Assessment Questionnaire Disability Index złożony z 8 podskali: wstawania, ubierania się, jedzenia, chodzenia, sięgania, chwytania, higieny i wykonywania codziennych czynności) po 6 miesiącach oraz DAS-28, ogólną ocenę aktywności choroby przez lekarza, jakość życia związaną ze zdrowiem za pomocą kwestionariusza SF-12 i stosowane wspomagająco leki przeciwbólne. Łącznie u 89 pacjentów wyniki kwestionariusza oceny zdrowia w grupie interwencyjnej poprawiły się o $0,105 \pm 0,346$ ($\approx 9\%$), podczas gdy w grupie placebo uległy pogorszeniu o $0,039 \pm 0,253$ ($\approx 4\%$) przy $p = 0,032$. W wizualnej skali (ból i oceny globalnej) dla tego kwestionariusza oraz DAS-28 nie zaobserwowano istotnych różnic między obiema grupami. Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza wykazała nieco większą poprawę w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy placebo ($p = 0,012$). Wyniki

dotyczące jakości życia uległy istotnej statystycznie poprawie w porównaniu z placebo. Ilość przyjmowanych leków przeciwbólowych nie różniła się między grupami. Ogólny ogląd wyników wskazuje na umiarkowane działanie terapeutyczne surowca – nawet jeśli odnotowano poprawę, to była ona niewielka (często nieistotna statystycznie). [169]

20 kobiet z RZS oraz 10 zdrowych kobiet wzięło udział w badaniu wpływu sproszkowanego owocu róży (10,5 g dziennie) na poziom enzymów antyoksydacyjnych (SOD, peroksydazy glutationowej, reduktazy glutationowej, katalazy) i CRP. Po 28 dniach stężenia CRP zarówno u pacjentów, jak i osób zdrowych nie uległy zmianie. Nie zauważono wpływu surowca na aktywność enzymów antyoksydacyjnych. Autorzy wnioskowali, że 10,5 g w dziennej dawce owoców dzikiej róży stosowane przez jeden miesiąc nie wywołuje działania przeciwzapalnego i przeciwutleniającego. [170]

Pojawiły się podejrzenia, że za umiarkowane efekty owocu róży w terapii chorób narządu ruchu odpowiada niewystarczająca dawka, choć pacjenci stosowali dotychczas 5 g sproszkowanych owoców róży dziennie (co odpowiadało aż 10 kapsułkom). Dlatego podjęto próbę, w której do standardowego surowca porównano taki, który otrzymano po usunięciu z owoców nasion. Miało to na celu zatężenie w proszku z owoców róży substancji aktywnych. 49 pacjentów ze zwyrodnieniem stawów kolanowych stosowało 4,5 g standardowych, sproszkowanych owoców róży, 50 pacjentów stosowało zatężony proszek w tej samej ilości dziennie, a 51 osób przyjmowało o połowę mniejszą dawkę surowca po zatężeniu. Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w efektywności terapeutycznej (KOOS) analizując wyniki uzyskane w trzech grupach. Trudno również ocenić generalną skuteczność surowca z uwagi na brak grupy placebo. [171] W Tabeli 15. przedstawiono podsumowanie zebranych informacji dotyczących owocu róży.

Tabela 15. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących owocu róży.

Ilość rekordów		Ilość analizowanych prac po selekcji		Opracowania	
przed selekcją	po selekcji	Analiza skuteczności surowca		Analiza skuteczności preparatu złożonego, w skład którego wchodzi surowiec	
114	6	5		1	
Wyniki/Wnioski		<p>zwyródnienie stawu kolanowego/biodrowego: po 3 miesiącach terapii (5 g sproszkowanych owoców róży dziennie) u 66% z 47 osób uzyskano pozytywną odpowiedź na terapię, podczas gdy w grupie placebo było to 36% z 50 osób. W analogicznym badaniu poprawa nie była widoczna.</p> <p>RZS: W 2 dostępnych badaniach dotyczących pacjentów z RZS nie stwierdzono wyraźnego korzystnego działania surowca na dolegliwości związane z chorobą oraz poziomy enzymów antyoksydacyjnych i CRP.</p>		<p>zwyródnienie stawu kolanowego/biodrowego: surowiec stosowano łącznie z korzeniem hakorośli, ekstraktem z liści pokrzywy i witaminą D, na podstawie kwestionariusza WOMAC stwierdzono istotną statystycznie poprawę</p>	-
Podsumowanie		Dostępne dane nie uzasadniają wdrażania surowca do terapii schorzeń narządu ruchu. Dotychczas stosowana dawka 5 g sproszkowanego surowca nie dawała znaczących rezultatów. Ze względu na dobry profil bezpieczeństwa surowca i właściwości antyoksydacyjne, które są korzystne w chorobach narządu ruchu, może być zalecany do suplementacji diety obok prawidłowego leczenia.			

4.4.7 Żywica kadzidłowca

Tabela 16. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu baz danych dla żywicy kadzidłowca.

kryteria wyszukiwania	ilość rekordów	ilość rekordów wykluczonych na podstawie przeglądu abstraktów	rekordy uwzględnione w badaniu (33)
baza danych PubMed : only clinical trials or randomized controlled trials	18	2 prace wykluczono: badania na zwierzętach	[110], [115], [119], [120], [147], [172], [173], [174], [175], [176], [177], [178], [179], [180], [181], [182]
baza danych Scopus : only articles	78	52 prace wykluczono: publikacje przeglądowe/metaanalizy (27), badania in vitro lub na zwierzętach (17), inny obszar badań (8)	[107], [119], [120], [133], [137], [138], [147], [157], [158], [172], [173], [174], [175], [176], [178], [179], [180], [182], [183], [184], [185], [186], [187], [188], [189], [190]
baza danych Web of Science : only articles	59	7 prac wykluczono: publikacje przeglądowe/metaanalizy (7), badania in vitro lub na zwierzętach (20), inny obszar badań (10)	[79], [107], [110], [120], [133], [147], [158], [172], [173], [174], [175], [177], [178], [180], [182], [184], [187], [188], [189], [190], [191], [192]

Tabela 16. przedstawia wykaz prac uzyskanych w wyniku przeglądu wybranych baz danych dla żywicy kadzidłowca według przyjętych kryteriów. Pierwsze badanie dotyczące efektywności *Boswellia serrata* w schorzeniach narządu ruchu, na które natrafiono w wyniku niniejszego przeglądu literatury, dotyczyło 30 osób z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Przez 8 tygodni 15 pacjentów przyjmowało ekstrakt z *Boswellia serrata* (1 g dziennie w trzech dawkach podzielonych; standaryzacja: minimum 65% kwasów organicznych, minimum 45% kwasów bosweliowych), 15 osób przyjmowało placebo. Następnie, po 3 tygodniach przerwy, dokonano zamiany. Grupa, która najpierw otrzymywała surowiec, zaczęła przyjmowanie placebo przez kolejne 8 tygodni. W grupie, która rozpoczęła od placebo, wdrożono terapię ekstraktem *Boswellia serrata*. Każdorazowo po okresie fitoterapii obserwowano znaczące zmniejszenie nasilenia bólu, poprawę sprawności

czynnościowej oraz zmniejszenie obrzęku. W grupie placebo poprawa była znikoma. Wyniki wskazują na znaczny potencjał surowca, jednak badaniu zarzucić można nie tylko małą licznosc grup, ale i subiektywny sposob oceny dolegliwosci. [172]

W 2007 roku w Indian Journal of Pharmacology opublikowano przebieg badania skuteczności i tolerancji terapii ekstraktem *Boswellia serrata*. Fitoterapię porównano do leczenia waldekoksybem, selektywnym inhibitorem COX-2. 66 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego przez 6 miesięcy stosowało 999 mg ekstraktu z *Boswellia serrata* dziennie (w 3 dawkach podzielonych, 40% kwasów bosweliowych) lub 10 mg waldekoksybu dobowo. Pacjenci byli oceniani za pomocą skali WOMAC na początku terapii, a następnie w odstępach miesięcznych do 1 miesiąca po odstawieniu leku. Na początku badania i po 6 miesiącach wykonano przednio-tylne zdjęcia rentgenowskie chorego stawu kolanowego. W grupie stosującej fitoterapię nasilenie bólu, sztywność i trudności w wykonywaniu codziennych czynności uległy statystycznie istotnej poprawie po dwóch miesiącach, efekt ten utrzymywał się nawet do miesiąca po zaprzestaniu interwencji. W grupie waldekoksybu statystycznie istotną poprawę wszystkich parametrów odnotowano po miesiącu terapii, ale efekt utrzymywał się tylko w okresie przyjmowania leku. Na efekty fitoterapii trzeba było czekać dłużej, ale utrzymywały się nawet po zaprzestaniu leczenia, podczas gdy działanie waldekoksybu było widoczne szybciej, ale nie utrzymywało się po zaprzestaniu leczenia. Nie było różnicy w radiogramach przedlekowych i polekowych zajętego stawu kolanowego. [184]

Oceniono efektywność ekstraktu z *Boswellia serrata* wzbogaconego kwasem 3-O-acetylo-11-keto- β -bosweliowym do 30% (selektywne wzbogacanie AKBA przy jednoczesnym tłumieniu stężenia związków triterpenowych). Badanie ukończyło 70 pacjentów z ChZS. Otrzymywali oni 100 mg (n = 24) lub 250 mg (n = 23) preparatu z *Boswellia serrata* dziennie lub placebo (n = 23) przez 90 dni. Każdy pacjent był oceniany pod względem nasilenia bólu i ograniczenia funkcji fizycznych za pomocą standardowych narzędzi (VAS, LFI oraz WOMAC). Pod koniec badania obie dawki terapeutyczne przyniosły istotną poprawę:

- wyniki VAS w grupach 100 mg i 250 mg były niższe odpowiednio o 35,7 i 41,4 w porównaniu do różnicy 15,1 dla placebo,
- LFI w grupach 100 mg i 250 mg, był niższy odpowiednio o 4,32 i 5,04 w porównaniu do różnicy 2,57 dla placebo,
- wskaźnik natężenia bólu WOMAC w grupach 100 mg i 250 mg był niższy odpowiednio o 22,9 i 22,0 w porównaniu do różnicy 6,3 dla placebo,

- wskaźnik sztywności WOMAC w grupach 100 mg i 250 mg był niższy odpowiednio o 17,7 i 18,5 w porównaniu do różnicy 8,7 dla placebo,

- wskaźnik sprawności czynnościowej WOMAC w grupach 100 mg i 250 mg był niższy odpowiednio o 17,2 i 21,3 w porównaniu do różnicy 7,2 dla placebo. Co ciekawe, w grupie stosującej 250 mg preparatu, już 7 dni od rozpoczęcia leczenia, odnotowano znaczącą poprawę w natężeniu bólu i sprawności funkcjonalnej. Jednocześnie zmniejszeniu uległa ilość enzymu metaloproteinazy mazi stawowej-3, biorącego udział w degradacji chrząstki stawowej (odpowiednio o 256,4 ng/ml i 429,4 ng/ml w porównaniu do wzrostu o 26,4 ng/ml w grupie placebo). Wyniki analizy próbek krwi i moczu były porównywalne we wszystkich grupach, nie zaobserwowano negatywnego wpływu surowca w porównaniu do placebo. [173]

Naukowcy porównali następnie skuteczność zbadanego już wzbogaconego ekstraktu do jego kompozycji z nielotnym olejem z *B. serrata*. Olej ten został przygotowany poprzez selektywne usuwanie kwasów bosweliowych, a następnie usuwanie substancji lotnych w wysokiej próżni. Skład preparatu został znormalizowany - finalny produkt zawierał co najmniej 20% AKBA. Przez 90 dni 20 pacjentów otrzymywało 100 mg ekstraktu wzbogaconego AKBA, 20 pacjentów otrzymywało 100 mg kompozycji ekstraktu wzbogaconego i oleju, a 20 pacjentów otrzymywało placebo. Kompozycję z olejem charakteryzowała największa skuteczność w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów pod względem mierzonych parametrów: VAS, LFI oraz WOMAC, prawdopodobnie dzięki zwiększonej biodostępności AKBA. [174, 175]

Kolejne badanie prowadzone z wykorzystaniem ekstraktu z żywicy *B. serrata* ukończyło 42 pacjentów ze zwyrodnieniem stawu kolanowego. Przez 120 dni przyjmowali oni 339 mg ekstraktu z *Boswellia serrata* (co odpowiada 174,6 mg kwasów bosweliowych, w tym 106,5 mg AKBA) w dwóch dawkach podzielonych. W celu oceny skuteczności terapeutycznej surowca zastosowano europejski kwestionariusz jakości życia, radiografię i badanie fizykalne przed i po leczeniu. Do oceny bólu, sztywności i sprawności fizycznej zastosowano wskaźnik WOMAC. Celem testu marszu była ocena wpływu fitoterapii na zdolność przejścia jak najdłuższego dystansu w ciągu 6 minut. Przeprowadzono także analizę porównawczą zdjęć rentgenowskich zarejestrowanych na początku i na końcu badania. Oznaczono poziom CRP. Uzyskano następujące wyniki:

- WOMAC – istotna statystycznie poprawa z wartości 69,4 na 42,3 w porównaniu do zmiany w grupie placebo z wartości bazowej 68,9 na 55,5.

- ogólna ocena pacjenta (punktacja 0-10) – istotna statystycznie poprawa z wartości 5,6 na 8,5 w porównaniu do zmiany w grupie placebo z wartości bazowej 5,9 na 6,3.
- test 6-minutowego marszu – istotna statystycznie poprawa z wartości 218,0 m na 297,3 m w porównaniu do zmiany w grupie placebo z wartości bazowej 216,0 na 226,7.
- natężenie bólu VAS – istotna statystycznie poprawa z wartości 6,4 na 3,7 w porównaniu do zmiany w grupie placebo z wartości bazowej 6,9 na 6,3.
- europejski kwestionariusz jakości życia (punktacja 5-15: 15 – niska jakość, 5 – dobra jakość) – istotna statystycznie poprawa z wartości 10,9 na 6,3 w porównaniu do zmiany w grupie placebo z wartości bazowej 11,0 na 12,1.
- obraz radiologiczny – w grupie stosującej fitoterapię zaobserwowano poprawę w stosunku do placebo: zwiększyła się przestrzeń międzystawowa, zmniejszeniu uległa ilość osteofitów (nie były widoczne na zdjęciach po 120 dniach terapii).

W przeciwieństwie do placebo zaobserwowano istotne zmniejszenie poziomu CRP w grupie interwencyjnej. Nie odnotowano działań niepożądanych oraz istotnych zmian w zakresie badanych parametrów biochemicznych i hematologicznych (analiza moczu i krwi). [178]

Podejrzewano, że zmiana postaci ekstraktu *Boswellia serrata* może wpłynąć znacząco na biodostępność i efektywność surowca w terapii ChZS. Porównano *Boswellia serrata* w postaci stałych cząsteczek lipidowych do standardowo stosowanego ekstraktu z żywicy *Boswellia serrata* w terapii choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Pacjenci stosowali 3 razy dziennie: 333 mg ekstraktu z *Boswellia serrata* (40% kwasów bosweliowych) lub 333 mg stałych cząsteczek lipidowych *Boswellia serrata* (co odpowiadało 100 mg standardowego ekstraktu *B. serrata* o zawartości kwasów bosweliowych na poziomie 40%). Badanie ukończyły 43 osoby. Uzyskano znaczącą poprawę wyników w skalach WOMAC i VAS na poziomie odpowiednio $\approx 20\%$ i $\approx 37\%$. W tej kwestii różnice między grupami nie były istotne, jednak w grupie z *B. serrata* w postaci stałych cząsteczek pacjenci rzadziej sięgali po pomocnicze leki przeciwbólowe (odpowiednio o 92% i 76% w dwóch grupach). Nie odnotowano działań niepożądanych w całym okresie trwania terapii. Co ciekawe, *B. serrata* w postaci stałych cząsteczek lipidowych związany był ze znaczącym obniżeniem poziomu IL-2 oraz IL-4, podczas gdy w grupie ze standardowo stosowanym ekstraktem poziom tych cytokin uległ podwyższeniu. W każdej grupie fitoterapia powodowała porównywalny wzrost poziomu interleukiny IL-6 oraz zmniejszenie poziomu TNF- α . [179]

Ekstrakt z żywicy *Boswellia serrata* może być stosowany w terapii łącznie z kwasem hialuronowym. 60 pacjentów z ChZS w wieku od 40 do 70 lat zostało losowo przydzielonych do dwóch grup. Połowie uczestników trzy razy w tygodniu wstrzykiwano w staw kwas hialuronowy (1,6%), pozostali otrzymywali przez 20 dni 300 mg kwasu hialuronowego oraz 100 mg ekstraktu z *Boswellia serrata*, a następnie przez kolejne 20 dni pacjenci z drugiej grupy stosowali wyłącznie 150 mg kwasu hialuronowego. Wszyscy pacjenci byli oceniani klinicznie za pomocą punktacji American Knee Society Score przed leczeniem i po 3 miesiącach terapii. Wynik pacjentów w obu grupach został istotnie poprawiony przez leczenie (o 17,38% w grupie z iniekcjami oraz 10,66% w grupie z fitoterapią). Natężenie bólu (VAS) uległo znacznemu obniżeniu (odpowiednio o 40,2% oraz 23,8%). W obu grupach utworzono dwie podgrupy z pacjentami w wieku powyżej 60 lat i pacjentami w wieku poniżej 60 lat. U młodszych pacjentów lepsze rezultaty dawała terapia z iniekcjami, u starszych leczenie preparatami doustnymi dawało lepszą poprawę punktacji. [176] Kolejne badanie, w którym u pacjentów z ChZS stosowano kwas hialuronowy i ekstrakt z *Boswellia serrata* opublikowano w czasopiśmie *Minerva Ortopedica e Traumatologica*. Nasilenie dolegliwości uległo znaczącej redukcji, tak jak i ilość przyjmowanych NLPZ. [187]

Boswellia serrata łączono również z *Elaeagnus angustifolia* (oliwnik wąskolistny) i działanie takiego połączenia porównywano do ibuprofenu w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów.

75 pacjentów podzielono na 3 grupy:

grupa I) 23 osoby otrzymywały 600 mg dziennie suchego, wodnego ekstraktu z owoców oliwnika wąskolistnego w trzech dawkach podzielonych

grupa II) 26 osób otrzymywało 100 mg ekstraktu z owoców oliwnika wąskolistnego i 100 mg ekstraktu z żywicy *B. serrata* (60-70% kwasów bosweliowych, 3% AKBA) 3 razy dziennie

grupa III) 26 osób otrzymywało 1200 mg ibuprofenu dziennie w 3 dawkach podzielonych.

Po 4 tygodniach terapii odnotowano znaczącą poprawę wyników VAS (grupa I – 34%, grupa II – 31%, grupa III – 24%), LFI (grupa I – 33%, grupa II – 28%, grupa III – 27%) oraz ogólnej oceny pacjenta (grupa I – 65%, grupa II – 45%, grupa III – 40%) w każdej z grup, z kolei wyniki między grupami nie różniły się w sposób statystycznie istotny pod względem efektywności terapeutycznej. [177]

Surowiec wykorzystano u pacjentów z RZS. Do ich codziennej terapii wdrożono 3,6 g preparatu z żywicy kadzidłowca lub placebo. W sumie zrekrutowano 78 pacjentów w 4 ośrodkach jednak tylko dla 37 pacjentów (grupa interwencyjna - 18, placebo - 19) uzyskano

kompletne wyniki (wskaźnik Ritchie'go obrzęku i bólu stawów, wskaźnik bólu VAS, ilość pomocniczych leków przeciwbólowych, OB, CRP). Nie stwierdzono subiektywnego, klinicznego lub laboratoryjnego parametru obrazującego istotną zmianę w stosunku do wartości wyjściowych lub różnicę między obiema grupami w dowolnym momencie 12-tygodniowej obserwacji. Średnie zmniejszenie ilości stosowanych pomocniczo niesteroidowych leków przeciwzapalnych osiągnęło poziom 5,8% w grupie z *B. serrata* i 3,1% w grupie placebo. Fitoterapia nie wykazała mierzalnej skuteczności. [180]

Interesujących wyników dostarczyło badanie farmakokinetyki ekstraktu *Boswellia serrata* u 16 zdrowych ochotników. Badanie, prócz *B. serrata*, dotyczyło jeszcze kurkumy, ekstraktu z kory sosny nadbrzeżnej oraz metylosulfonylometanu. Scharakteryzowano farmakokinetykę każdego składnika, a następnie uzyskano wyniki dla ich kombinacji. Nie odnotowano znaczących różnic, dlatego według autorów interakcje między badanymi surowcami są mało prawdopodobne i mogą być one stosowane łącznie, w tym w terapii ChZS. [181] Kompozycję wymienionych surowców wykorzystano w badaniu RADIANT prowadzonym w Australii. 106 włączonych uczestników z chorobą zwyrodnieniową stawów rąk przyjmowało dziennie: 250 mg ekstraktu *B. serrata*, 100 mg ekstraktu z kory sosny, 1500 mg metylosulfonylometanu oraz 168 mg kurkuminy lub placebo. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana bólu ręki oceniana za pomocą skali VAS. Po 12 tygodniach nie zaobserwowano istotnej różnicy w redukcji bólu między grupami interwencyjną i placebo. [182]

Z kolei stosowanie 1100 mg dziennie (w dwóch dawkach podzielonych) preparatu złożonego z *Picrorhiza kurroa*, *Tinospora cordifolia*, *Glycyrrhiza glabra*, *Zingiber officinale*, *Cyperus rotundus*, *Saussurea lappa* i *Boswellia serrata* pozwoliło na redukcję dolegliwości bólowych, sztywności i sprawności funkcjonalnej (nawet o 70%) u 60 pacjentów z ChZS (16 osób), RZS (32 osoby) bądź niespecyficznym artretyzmem (12 osób). Dolegliwości oceniano wykorzystując czterostopniową punktację charakteryzującą ich nasilenie: brak (0), łagodne (1), umiarkowane (2), dotkliwe (3). Fitoterapia znacząco obniżyła również wartość OB pacjentów. Badanie było otwarte, nie obejmowało grupy placebo. [183] Ten sam preparat (1100 mg w dwóch dawkach podzielonych) porównano do chlorochiny (250 mg dziennie) w terapii 60 pacjentów z RZS próba obejmowała również grupę placebo. Skuteczność obu terapii po 24 tygodniach była porównywalna pod względem: zmniejszenia liczby tkliwych i obrzękniętych stawów, skrócenia czasu trwania sztywności porannej, zmniejszenia poziomów RF ($\approx 30\%$) i OB. [185]

W badaniu prowadzonym drogą wywiadów telefonicznych pacjenci z chorobą zwyrodnieniową stawów przez 3 miesiące otrzymywali:

grupa I) 135 mg preparatu stanowiącego połączenie kompleksu białkowego pochodzącego z bydłowej tkanki kostnej oraz żywicy z *Boswellia serrata* standaryzowanej na AKBA (65%) – 34 osoby.

grupa II) 1,5 g chlorowodoru glukozaminy i 1,2 g siarczanu chondroityny – 33 osoby.

Uczestnicy stosowali terapię przez 3 miesiące. W grupie I odnotowano zmniejszenie o 57,4%, 52,5% i 58% wyników podskali WOMAC: nasilenia bólu, sztywności i sprawności funkcjonalnej. W grupie II poprawa wyniosła odpowiednio o 17,5%, 18,1% i 23,9%. W grupie I nasilenie i częstotliwość bólu mierzone za pomocą VAS również zmniejszyły się odpowiednio o 57,1% i 56,3% w porównaniu do grupy drugiej, dla której poprawa wyniosła 18,0% i 14,8%. [186]

Ekstrakt z *Boswellia serrata* stanowił jeden z 7 składników preparatu E-OA-07 (*Oroxylum indicum* 100 mg, *Withania somnifera* 140 mg, *Zingiber officinale* 60 mg, *Commiphora mukul* 280 mg, *Smilax china* 100 mg, *Pluchea lanceolate* 100 mg, *Boswellia serrata* 220 mg w dziennej porcji produktu stosowanego w dwóch dawkach podzielonych), którego efektywność oceniono pod względem łagodzenia bólu stawów. Badanie ukończyły 44 osoby. Po 8 tygodniach terapia E-OA-07 w dawce 1000 mg/dzień znacząco zmniejszyła ból stawów i poprawiła ruchomość u uczestników badania. Odnotowano znaczącą poprawę, odpowiednio o 45,55%, 45,91% i 38,19% dla natężenia bólu, sztywności i sprawności funkcjonalnej skali WOMAC. Poprawę odnotowano również w wynikach kwestionariusza oceny jakości życia (Europejski Kwestionariusz Jakości Życia – 5 wymiarów – 5 poziomów). Nie stwierdzono jednak wpływu surowców na poziom CRP. [188]

Połączenie AKBA (18-22%) z kurkumina (32-36%, forma poddana modyfikacji w celu zwiększenia biodostępności – technologia polarnych-niepolarnych struktur „sandwich”), β -kariofilenem (18-22%, aktywny składnik *Piper nigrum*) oraz ekstraktem *Kaempferia galanga* (22-26%) wykorzystano w terapii ChZS. Dwunastoosobowa grupa stosowała 250 mg kompozycji dziennie przez 90 dni, podczas gdy druga, równoliczna grupa odniesienia stosowała w tym samym czasie 1,5 mg glukozaminy i 1,2 mg chondroityny. Odnotowano większą poprawę w grupie fitoterapii w porównaniu do grupy odniesienia:

- według podskali natężenia bólu WOMAC o 54,3% w porównaniu do 22,3%;
- według podskali sprawności czynnościowej WOMAC o 48,5% w porównaniu do 12,8%;

- według punktacji całkowitej WOMAC o 49,7% w porównaniu do 15,5%;
- według skali natężenia bólu VAS o 49,7% w porównaniu do 30,6%;
- według LFI o 32,06% w porównaniu do 20,53%. [189]

Niedawno opublikowane badanie prowadzone na grupie 49 pacjentów z ChZS dotyczyło połączenia *Boswellia serrata* z bromelainą. Terapia trwała 6 miesięcy. Wyniki kwestionariusza jakości życia uległy znaczącej poprawie w porównaniu do tych, które charakteryzowały stan pacjentów na początku badania. [190]

Badanie prowadzone w Indiach na grupie 80 pacjentów z ChZS miało na celu ocenę efektywność ajurwedyjskiego preparatu NARTANA, w skład którego wchodzi: żywica *Boswellia serrata* (≈160 mg w dziennej porcji) oraz kłącze *Zingiber officinale* (≈24 mg w dziennej porcji), łodyga *Tinospora cordifolia*, korzeń *Withania somnifera* i owoc *Tribulus terrestris*. Fitoterapie porównano do leczenia diklofenakiem (100 mg dziennie). Poprawa według skali WOMAC uzyskana po 3 miesiącach w każdej z grup okazała się istotna, z kolei wyniki między grupami były porównywalne. W podsumowaniu autorzy uznali, że fitoterapia badanym preparatem daje efekty odpowiadające terapii diklofenakiem. [191]

Kolejna próba dotyczyła wieloskładnikowego preparatu zawierającego, prócz żywicy *B. serrata*, także kwas hialuronowy, siarczan glukozaminy, siarczan chondroityny, metylosulfonylometan oraz składniki roślinne: *Colchicum luteum*, *Withania somnifera*, *Smilax chinensis*, *Zingiber officinalis*, *Curcuma longa* (w publikacji nie przedstawiono szczegółów dotyczących dawkowania i standaryzacji poszczególnych surowców). 200 pacjentów z RZS bądź ChZS podzielono na grupę interwencyjną (110 osób) oraz grupę placebo. Po 12 tygodniach odnotowano poprawę wyników skali WOMAC w kwestii:

- nasilenia bólu podczas leżenia i stania: 49,09% pacjentów wskazało na całkowitą poprawę dolegliwości, 21,82% wskazało na umiarkowaną poprawę dolegliwości, 16,36% wskazało na niewielką poprawę dolegliwości, a 12,73% badanych nie odczuło żadnej różnicy w nasileniu dolegliwości w porównaniu do stanu początku badania. W grupie placebo poprawa była mniejsza i wyniosła odpowiednio: 5,56%, 11,11%, 27,78% oraz 55,56%;
- szywności porannej: 40% pacjentów wskazało na całkowitą poprawę dolegliwości, 30,91% wskazało na umiarkowaną poprawę dolegliwości, 18,18% wskazało na niewielką poprawę dolegliwości, a 10,91% badanych nie odczuło żadnej różnicy w nasileniu dolegliwości w porównaniu do stanu na początku badania. W grupie placebo poprawa była mniejsza i wyniosła odpowiednio: 11,11%, 16,67%, 33,33% oraz 38,89%;

- bólu przy chodzeniu: 52,73% pacjentów wskazało na całkowitą poprawę dolegliwości, 25,45% wskazało na umiarkowaną poprawę dolegliwości, 12,73% wskazało na niewielką poprawę dolegliwości, a 9,09% badanych nie odczuło żadnej różnicy w nasileniu dolegliwości w porównaniu do stanu na początku badania. W grupie placebo poprawa była mniejsza i wyniosła odpowiednio: 8,89%, 12,22%, 36,67% oraz 42,22%;
- sytywności w ciągu dnia oraz sprawności funkcjonalnej podczas wykonywania codziennych czynności takich jak toaleta, sprzątanie czy gotowanie. Nie odnotowano istotnych działań niepożądanych związanych z wdrożeniem fitoterapii. [192] W Tabeli 17. przedstawiono podsumowanie zebranych informacji dotyczących żywicy kadzidłowca indyjskiego.

Tabela 17. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących żywicy kadzidłowca.

Ilość rekordów		Ilość analizowanych prac po selekcji		Opracowania	
przed selekcją	po selekcji	Analiza skuteczności surowca		Analiza skuteczności preparatu złożonego, w skład którego wchodzi surowiec	
155	33	7		26	
Wyniki/Wnioski		<p>ChZS: 2 miesiące stosowania 1 g ekstraktu z <i>Boswellia serrata</i> u 15 pacjentów pozwoliło na istotne zmniejszenie nasilenia bólu, poprawę sprawności czynnościowej i zmniejszenie obrzęku w porównaniu do grupy placebo. Skuteczność tej samej dawki surowca porównano do efektów 10 mg waldekoksybu. Nasilenie bólu, sztywność i sprawność czynnościowa uległy statystycznie istotnej poprawie po 2 miesiącach terapii. Efekt ten utrzymywał się jeszcze miesiąc po zaprzestaniu przyjmowania surowca podczas gdy efekt przyjmowania waldekoksybu widoczny był już po miesiącu, ale utrzymywał się tylko w czasie przyjmowania leku. Po 6 miesiącach nie odnotowano poprawy w zdjęciach rentgenowskich zajętego stawu. Na skutek fitoterapii zmniejszeniu uległa ilość metaloproteinazy mazi stawowej-3. Efekty terapeutyczne wzmacniał dodatek oleju z <i>B. serrata</i>. 3 miesiące terapii 339 mg ekstraktu <i>B. serrata</i> dziennie pozwoliło nie tylko na istotne zmniejszenie dolegliwości, ale i na poprawę obrazu radiologicznego (zwiększona przestrzeń międzystawowa, redukcja ilości osteofitów na zdjęciach rentgenowskich) oraz zmniejszenie stężenia CRP w stosunku do terapii placebo. Poprawę efektywności obserwowano po modyfikacji ekstraktu do postaci stałych cząstek lipidowych – zwiększenie biodostępności sprawiło, że ekstrakt, prócz zwiększenia ilości IL-6 i zmniejszenia ilości TNF-α, obniżał także poziomy IL-2 i IL-4. Nie odnotowano działań niepożądanych związanych ze stosowaniem surowca.</p> <p>RZS: Fitoterapia (3,6 g preparatu z żywicy kadzidłowca) nie wykazała mierzalnej skuteczności w 3-miesięcznej próbie z udziałem 78 pacjentów (tylko 37 osób ukończyło badanie, z czego placebo otrzymywało 19 pacjentów).</p>		<p>zwyrodnienie stawu kolanowego/biodrowego: surowiec może być stosowany w terapii łącznie z kwasem hialuronowym; korzystne efekty oddziaływania kilku preparatów wieloskładnikowych w większości prac, rozbieżna zawartość surowca: 100 – 250 mg ekstraktów różnej mocy, trudno ocenić wpływ pojedynczego składnika na sumaryczny efekt terapii</p>	WHO: monografia

Podsumowanie	<p>Surowiec może być skuteczny już w dawce 0,34 g/dzień, jednak z uwagi na brak zgłaszanych działań niepożądanych sugeruje się stosowanie 1 g dziennie. W dawce 1 g efekty terapeutyczne w przypadku łagodnych dolegliwości związanych z chorobą zwyrodnieniową stawów porównywalne do działania 10 mg waldekoksybu. Korzystny efekt odnotowano po wdrożeniu pomocniczo do terapii kwasem hialuronowym. Pojawienie się efektów terapeutycznych wymaga dłuższego stosowania (co najmniej kilka tygodni). Modyfikacja ekstraktów (dodatek oleju, stałe cząsteczki lipidowe) miała na celu zwiększenie biodostępności substancji aktywnych surowca. Dostępne dane nie uzasadniają wdrażania surowca do terapii RZS. Dostępne opracowanie WHO.</p>
---------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4.5 Surowce inne niż roślinne stosowane w fitoterapii chorób narządu ruchu

4.5.1 Glukozamina i chondroityna

Tabela 18. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu wybranych baz danych dla glukozaminy i chondroityny.

kryteria wyszukiwania w bazie danych PubMed	ilość rekordów	ilość rekordów wykluczonych na podstawie przeglądu abstraktów	rekordy uwzględnione w badaniu
osteoarthritis + glucosamine: only clinical trials or randomized controlled trials (after 1992)	175	104 prace wykluczono: artykuły przeglądowe (5), inny obszar badań (85), badania in vitro lub na zwierzętach (9), projekt/program badania (2), niedostępny tekst publikacji (oryginał tylko w języku rosyjskim/niemieckim) (3)	[114], [125], [147], [193], [194], [195], [196], [197], [198], [199], [200], [201], [202], [203], [204], [205], [206], [207], [208], [209], [210], [211], [212], [213], [214], [215], [216], [217], [218], [219], [220], [221], [222], [223], [224], [225], [226], [227], [228], [229], [230], [231], [232], [233], [234], [235], [236], [237], [238], [239], [240], [241], [242], [243], [244], [245], [246], [247], [248], [249], [250], [251], [252], [253], [254], [255], [256], [257], [258], [259], [260]
rheumatoid arthritis + glucosamine: only clinical trials or randomized controlled trials (after 1992)	6	4 prace wykluczono (inny obszar badań)	[223], [260]

osteoarthritis + chondroitin: only clinical trials or randomized controlled trials (after 1992)	133	81 prac wykluczono: artykuły przeglądowe (6), inny obszar badań (50), badania in vitro lub na zwierzętach (10), projekt/program badania (1), niedostępny tekst publikacji (oryginały tylko w języku francuskim/niemieckim/rosyjskim/hebrajskim) (14)	[103], [125], [196], [199], [209], [212], [217], [222], [223], [231], [235], [237], [239], [240], [243], [244], [245], [246], [247], [249], [250], [252], [253], [255], [256], [261], [262], [263], [264], [265], [266], [267], [268], [269], [270], [271], [272], [273], [274], [275], [276], [277], [278], [279], [280], [281], [282], [283], [284], [285], [286], [287]
rheumatoid arthritis + chondroitin: only clinical trials or randomized controlled trials (after 1992)	8	5 prac wykluczono: inny obszar badań	[223], [272], [288]

Tabela 18. przedstawia wykaz prac uzyskanych w wyniku przeglądu wybranych baz danych dla glukozaminy i chondroityny według przyjętych kryteriów. Pierwsze publikacje dotyczące glukozaminy, na które natrafiono w wyniku niniejszego przeglądu sięgały lat 70. ubiegłego stulecia. Z uwagi na dużą ilość badań oraz utrudniony dostęp do pełnych tekstów źródłowych starszych publikacji, kryteria wyszukiwania w tym obszarze zawężono do ostatnich 30 lat. W 1994 roku pojawiła się publikacja, zgodnie z którą 252 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego przyjmowało 500 mg siarczanu glukozaminy 3 razy na dobę lub placebo przez 4 tygodnie. LFI zmniejszył się średnio o 3,2 punktu w grupie interwencyjnej oraz 2,2 punktu w grupie placebo. Wskaźnik odpowiedzi u pacjentów podlegających ocenie wyniósł 55% w grupie glukozaminy (120 osób) w porównaniu z 38% w grupie placebo (odpowiedź zdefiniowano jako obniżenie wskaźnika Lequesne'a o co najmniej 3 punkty). Leki były dobrze tolerowane przez całe badanie, bez różnicy między grupami leczonymi glukozaminą i placebo. Stwierdzono, że siarczan glukozaminy może być bezpiecznym i skutecznym wolno działającym lekiem objawowym w chorobie zwyrodnieniowej stawów. [193] W tym samym roku opublikowano wyniki porównania efektywności terapii siarczanem glukozaminy (500 mg 3 razy dziennie) i ibuprofenem (400 mg 3 razy dziennie). Doustne terapie przez 4 tygodnie stosowało 200 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Odpowiedź zdefiniowano jako obniżenie wskaźnika

Lequesne'a o co najmniej 2 punkty, jeśli wartość wyjściowa była wyższa niż 12 punktów, lub o co najmniej 1 punkt, jeśli wartość wyjściowa wynosiła 12 lub mniej punktów. Przeciętny wskaźnik Lequesne'a w momencie rejestracji wynosił około 16 punktów i spadł o ponad 6 punktów w obu grupach. 35% pacjentów przyjmujących ibuprofen zgłosiło zdarzenia niepożądane, głównie pochodzenia żołądkowo-jelitowego, w porównaniu z 6% w grupie glukozaminy ($p < 0,001$). Skuteczność terapii uznano za porównywalną. [194] Podobne wyniki dla tych samych dawek uzyskała inna grupa badaczy. Terapia siarczanem glukozaminy była co najmniej tak samo skuteczna jak ibuprofenem (próba na 178 pacjentach z chorobą zwyrodnieniową stawów), ale charakteryzowała ją mniejsza ilość działań niepożądanych (6% w grupie siarczanu glukozaminy i 16% w grupie ibuprofenu, $p = 0,02$). [195]

16-tygodniowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie terapii chlorowodorkiem glukozaminy (1500 mg/dobę), siarczanem chondroityny (1200 mg/dobę) i askorbinianem manganu (228 mg/dobę) w chorobie zwyrodnieniowej stawów u 34 mężczyzn z marynarki wojennej Stanów Zjednoczonych wykazało złagodzenie objawów chorobowych o 16,3% ($p = 0,05$) w odniesieniu do zwyrodnienia stawu kolanowego. Natężenie bólu mierzonego za pomocą VAS zmalało o 26,6% ($p = 0,05$). Nie odnotowano z kolei widocznych korzyści w przypadku choroby zwyrodnieniowej dolnej części kręgosłupa. [196]

Próba na 101 pacjentach z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego nie wykazała skuteczności chlorowodoru glukozaminy w łagodzeniu dolegliwości. Pierwszorzędowy punkt końcowy (istotna statystycznie różnica w punktacji bólu WOMAC między tygodniem 0 a tygodniem 8) nie został osiągnięty. Niestety trudno określić przydatność tego doniesienia z uwagi na brak informacji o stosowanej dawce glukozaminy (dostępny wyłącznie abstrakt publikacji). [197]

Kolejne badanie podważające efektywność glukozaminy w terapii choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego przeprowadzono na grupie 98 pacjentów. Stosowano 500 mg siarczanu glukozaminy 3 razy dziennie lub placebo przez 2 miesiące. Jako wynik pierwszorzędowy skuteczności przyjęto określenie intensywności bólu według skali VAS (zarówno w spoczynku, jak i podczas chodzenia). Glukozamina nie była lepsza niż placebo w zmniejszaniu bólu związanego z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego według uczestników. [198]

Celem badania była ocena doustnego połączenia chlorowodoru glukozaminy, siarczanu chondroityny i askorbinianu manganu w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Zrekrutowano 93 pacjentów, grupa interwencyjna otrzymywała 1000 mg chlorowodoru glukozaminy, 800 mg siarczanu chondroityny i 152 mg askorbinianu manganu 2 razy dziennie. Pierwszorzędownym wynikiem była zmiana LFI po 6 miesiącach terapii. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią zwyrodnienia (diagnoza na podstawie obrazu radiologicznego, 72 osoby) wykazano znaczącą poprawę wyników po 6 miesiącach. Wskaźnik odpowiedzi na lek wyniósł 52% w porównaniu z 28% wskaźnikiem odpowiedzi na placebo. Pacjenci z ciężką ChZS nie wykazali znaczącej poprawy w wynikach. U 17% pacjentów z grupy interwencyjnej odnotowano zdarzenia niepożądane, jednak w grupie placebo pojawiły się one aż u 19% uczestników badania. [199]

Interesujących wyników dostarczyło badanie opublikowane w czasopiśmie *Lancet*. 212 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej doustnie 1,5 g siarczanu glukozaminy lub placebo raz dziennie przez 3 lata. Obraz radiologiczny każdego stawu kolanowego wykonano w momencie włączenia oraz po upływie roku i 3 lat od rozpoczęcia badania. U 106 pacjentów otrzymujących placebo zaobserwowano postępujące zwężenie szpary stawowej. Średnia utrata szpary stawowej po 3 latach wynosiła -0,31 mm. Nie odnotowano zmniejszenia przestrzeni międzystawowej u 106 pacjentów leczonych siarczanem glukozaminy (-0,06 mm). Podobne wyniki uzyskano przy minimalnym zwężeniu szpary stawowej. Zgodnie z oceną w skali WOMAC objawy uległy nieznacznemu pogorszeniu u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z poprawą obserwowaną po leczeniu siarczanem glukozaminy. Nie było różnic w bezpieczeństwie ani przyczynach rezygnacji z badania między grupami. [200]

Sprawdzono skuteczność polimeru N-acetylo-D-glukozaminy w podwójnie ślepych, kontrolowanym placebo badaniu u 10 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów. Przyjmowanie 1,5 g polimeru N-acetylo-D-glukozaminy (modyfikacja strukturalna miała na celu zwiększenie dostępności glukozaminy) przez 6 tygodni pozwoliło na redukcję dolegliwości związanych z chorobą zwyrodnieniową stawów (według wskaźnika nasilenia dolegliwości oraz subiektywnej oceny dokonywanej przez pacjenta oraz lekarza) w porównaniu do placebo. [201]

Randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie ślepe badanie dotyczące siarczanu glukozaminy w leczeniu bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego nie wykazało skuteczności surowca. 80 pacjentów otrzymywało siarczan glukozaminy (1,5 mg dziennie) lub placebo przez 6 miesięcy. Pierwszorzędową miarą wyniku była ogólna ocena bólu w chorym kolanie przez pacjentów za pomocą VAS. [202]

Celem 3-letniego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania było ustalenie, czy długotrwałe leczenie siarczanem glukozaminy może modyfikować progresję struktury stawu oraz redukować objawy ChZS. 202 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej siarczan glukozaminy (1,5 g /dzień) lub placebo. Postępujące zwężenie szpary stawowej po zastosowaniu placebo wyniosło -0,19 mm po 3 latach. Odwrotnie, nie obserwowano zmiany po zastosowaniu siarczanu glukozaminy (0,04 mm), z istotną różnicą między grupami. Objawy poprawiły się nieznacznie po zastosowaniu placebo, ale aż o 20% do 25% po zastosowaniu siarczanu glukozaminy, z istotnymi końcowymi różnicami we wskaźnikach LFI i WOMAC. [203]

Niewielkie podwójnie zaślepienie badanie na 40 pacjentach z ChZS trwało 3 miesiące. Uczestnicy przyjmowali 500 mg siarczanu glukozaminy 3 razy dziennie lub 400 mg ibuprofenu 3 razy dziennie. Na podstawie kwestionariusza dotyczącego dolegliwości oraz określenia natężenia bólu za pomocą VAS stwierdzono, że skuteczność terapeutyczna obu terapii była podobna. [204]

W 12-tygodniowym randomizowanym badaniu obejmującym 46 osób (w tym grupę placebo liczącą 22 osoby) oceniano wpływ chlorowodoru glukozaminy (2 g dziennie) na bóle stawów kolanowych (prawdopodobnie związane z uszkodzeniem chrząstki bądź zwyrodnieniem stawów). Wyniki testów klinicznych i czynnościowych nie różniły się istotnie między grupami. Grupa interwencyjna miała znacząco lepsze wyniki tylko w aspekcie dotyczącym jakości życia według punktacji KOOS w 8 i 12 tygodniu badania oraz niższy wynik Knee Pain Scale w 8 tygodniu badania w porównaniu do grupy placebo. Według subiektywnej oceny pacjentów po 12 tygodniach stosowania glukozaminy poprawę doczuło 88% badanych, podczas gdy w grupie placebo poprawę zgłosiło tylko 17%. [205]

319 kobiet po menopauzie wzięło udział w randomizowanym, kontrolowanym placebo, prospektywnym, niezależnym badaniu określającym wpływ siarczanu glukozaminy

na przebieg choroby zwyrodnieniowej stawów. Minimalną szerokość szpary stawowej oceniano na początku badania oraz po 3 latach na podstawie zdjęcia rentgenowskiego kolana. Wykorzystano również kwestionariusz WOMAC. Po 3 latach uczestniczki po menopauzie w grupie siarczanu glukozaminy nie wykazały zwężenia szpary stawowej (zmiana szpary stawowej o +0,003 mm), podczas gdy uczestniczki w grupie placebo doświadczyły zwężenia o -0,33 mm ($p < 0,0001$ dla porównania dwóch grup). Procentowe zmiany po 3 latach we wskaźniku WOMAC wykazały poprawę w grupie siarczanu glukozaminy o -14,1% oraz pogorszenie w grupie placebo o 5,4% ($p = 0,003$ dla porównania dwóch grup). [206]

6-miesięczne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie zostało przeprowadzone na 137 osobach z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, którzy stosowali w terapii glukozaminę (maksymalnie 1,5 g/dzień) oraz doświadczyli przynajmniej umiarkowanej poprawy bólu kolana po rozpoczęciu stosowania glukozaminy. Obserwacja trwała przez 6 miesięcy lub do momentu zaostrzenia choroby, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Pierwszorzędowym wynikiem był odsetek zaostrzeń choroby w grupach glukozaminy i placebo przy użyciu analizy intent-to-treat. Pozostałe wyniki obejmowały czas do zaostrzenia choroby; stosowanie leków przeciwbólowych, określenie nasilenia bólu i sztywności oraz sprawności funkcjonalnej i jakości życia. Zaostrzenie choroby zaobserwowano u 42% pacjentów otrzymujących placebo i 45% pacjentów w grupie glukozaminy. Czas do zaostrzenia choroby nie był istotnie różny w grupie glukozaminy w porównaniu z grupą placebo. Na ostatniej wizycie w badaniu acetaminofen był stosowany odpowiednio u 27% i 21% pacjentów otrzymujących placebo i glukozaminę, niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowano u 29% i 30%, a obydwie stosowano u 20% i 21%. Nie stwierdzono różnic w nasileniu zaostrzenia choroby lub innych drugorzędowych punktach końcowych między pacjentami otrzymującymi placebo i glukozaminę. [207] Nie zaobserwowano statystycznie istotnego wpływu siarczanu glukozaminy na poziom fragmentów kolagenu typu II w surowicy lub moczu w przypadku choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego po 6 miesiącach terapii. [210]

12-tygodniowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo badanie skuteczności glukozaminy (1,5 g/dzień) wśród pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego prowadzono drogą internetową. Badanie ukończyło 186 osób (93 w grupie placebo). Pierwszorzędową miarą był wynik podskali bólu WOMAC. Dodatkowe wyniki obejmowały podskale sprawności fizycznej i sztywności oraz ogólny wynik kwestionariusza i stosowanie środków przeciwbólowych. Nie odnotowano różnicy pomiędzy grupą leczoną

i kontrolną pod względem nasilenia bólu (2,0 vs. 2,5, $p = 0,41$), sztywności (0,7 vs. 0,8, $p = 0,52$), sprawności funkcjonalnej (5,2 vs 4,6, $p = 0,49$), wyniku ogólnego WOMAC (7,8 vs. 7,8, $p = 0,81$) oraz stosowania leków przeciwbólowych (133 vs. -88, $p = 0,12$). Liczba i rodzaj zgłoszonych zdarzeń niepożądanych były podobne w obu grupach. [208]

Zbadano skuteczność połączenia chlorowodorku glukozaminy z siarczanem chondroityny w terapii ChZS. 90 kobiet podzielono losowo na 2 grupy: 45 pacjentek przyjmowało 500 mg chlorowodorku glukozaminy i 500 mg siarczanu chondroityny 2 razy dziennie w ciągu pierwszego miesiąca, następnie 1 raz dziennie przez kolejne 5 miesięcy, równocześnie stosowały diklofenak sodu (50 mg 2 razy dziennie ze stopniowym zmniejszaniem dawki w miarę redukcji dolegliwości bólowych), 45 pacjentów z grupy kontrolnej przyjmowało tylko diklofenak (50 mg dwa razy dziennie przez 6 miesięcy). Wskaźnik WOMAC istotnie obniżył się po 4 i 6 miesiącach terapii w badanej grupie. Po 3 miesiącach od ukończenia terapii pacjentów z grupy interwencyjnej w dalszym ciągu charakteryzowały obniżone wskaźniki czynnościowy i natężenia bólu WOMAC, w przeciwieństwie do pacjentów kontrolnych odczuwających nasilenie bólu i pogorszenie wydolności funkcjonalnej stawów. Po 4 miesiącach leczenia ból mierzony za pomocą VAS ustąpił w większym stopniu w grupie z glukozaminą i chondroityną ($p = 0,008$). Podczas przyjmowania glukozaminy i chondroityny u pacjentów ograniczeniu uległo także zapotrzebowanie na diklofenak. Po 1 miesiącu terapii 4,5% pacjentów zrezygnowało z przyjmowania diklofenaku; po 4 miesiącach - 20%, po 6 miesiącach - 40%. Żaden z pacjentów z grupy badanej nie przerwał terapii z powodu działań niepożądanych, w grupie kontrolnej 14 pacjentów zrezygnowało z diklofenaku z powodu działań niepożądanych. [209]

W 2005 roku pojawiła się publikacja (pełny tekst w języku chińskim, dostępny tylko abstrakt) opisująca wieloośrodkowe, randomizowane, równoległe kontrolowane badanie kliniczne skuteczności i bezpieczeństwa chlorowodorku glukozaminy w leczeniu pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego w porównaniu do terapii siarczanem glukozaminy. 142 pacjentów cierpiących na chorobę zwyrodnieniową stawu kolanowego zostało losowo przydzielonych do 2 grup: otrzymującej 480 mg chlorowodorku glukozaminy 3 razy dziennie lub otrzymującej 500 mg siarczanu glukozaminy 3 razy dziennie. Po 4 tygodniach leczenia w obu grupach zaobserwowano znaczną poprawę objawów choroby oraz istotne zmniejszenie punktacji LFI. Nie było istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy terapią siarczanem glukozaminy i chlorowodorkiem glukozaminy w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. [211] Do takiego samego wniosku doszli badacze na

podstawie wyników badań opublikowanych w 2007 roku w *Chinese Journal of surgery* [215] oraz w 2018 i 2021 roku w *Advances in Rheumatology* [283, 285]. Kolejne porównanie form glukozaminy dotyczyło 90 pacjentów z łagodną i umiarkowaną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Zostali oni losowo przydzieleni do dwóch równolicznych grup terapeutycznych: stosującej 1,5 g dziennie soli sodowej siarczanu glukozaminy lub 1,5 g dziennie soli potasowej siarczanu glukozaminy. Obie grupy wykazały poprawę wyników WOMAC i SF-36, ale nie była ona istotna statystycznie. Różnice w punktacji WOMAC i SF-36 między grupami nie były znaczące, zatem uznano, że każda z badanych form glukozaminy jest tak samo skuteczna i bezpieczna w terapii. [229]

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo i celekoksybem badanie glukozaminy/chondroityny Arthritis Intervention Trial (GAIT) oceniło ich skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu bólu kolana spowodowanego chorobą zwyrodnieniową stawów. 1583 pacjentów z objawową chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego otrzymywało 1,5 g siarczanu glukozaminy lub 1,2 g siarczanu chondroityny dziennie. Trzecia grupa stosowała te dwa surowce łącznie. Grupy porównawcze otrzymywały 200 mg celekoksybu dziennie lub placebo przez 24 tygodnie. Głównym punktem końcowym było zmniejszenie nasilenia bólu kolana o 20% względem wartości wyjściowej do 24. tygodnia. Glukozamina i siarczan chondroityny nie były znacząco lepsze niż placebo w zmniejszaniu bólu kolana o 20%. W porównaniu ze wskaźnikiem odpowiedzi na placebo (60,1 %), wskaźnik odpowiedzi na glukozaminę był o 3,9 punktu procentowego wyższy ($p = 0,30$), wskaźnik odpowiedzi na siarczan chondroityny był o 5,3 punktu procentowego wyższy ($p = 0,17$) oraz wskaźnik odpowiedzi na leczenie skojarzone był o 6,5 punktu procentowego wyższy ($p = 0,09$). Wskaźnik odpowiedzi w grupie kontrolnej celekoksybu był o 10,0 punktów procentowych wyższy niż w grupie kontrolnej placebo ($p = 0,008$). W przypadku pacjentów z bólem o nasileniu umiarkowanym do silnego na początku badania (354 osoby), wskaźnik odpowiedzi był znacznie wyższy w przypadku terapii skojarzonej niż w przypadku placebo (79,2% w porównaniu do 54,3%, $p = 0,002$). [212] Wydłużenie terapii u 662 pacjentów do 24 miesięcy również nie dostarczyło wyników, które wskazywałyby na istotną statystycznie przewagę terapii z wykorzystaniem glukozaminy nad placebo. [231]

W celu oceny wpływu glukozaminy i siarczanu chondroityny, samodzielnie lub w połączeniu, a także celekoksybu i placebo na postępującą utratę szerokości szpary stawowej u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego przeprowadzono 24-miesięczne, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kontynuujące próbę GAIT. 572 pacjentów

z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, którzy zostali przydzieleni losowo do 1 z 5 grup w GAIT, nadal otrzymywali glukozaminę 500 mg 3 razy dziennie, siarczan chondroityny 400 mg 3 razy dziennie, kombinację glukozaminy i siarczanu chondroityny, celekoksyb 200 mg dziennie lub placebo przez 24 miesiące. Minimalne przyśrodkowe szerokości szpary stawowej kości piszczelowo-udowej mierzono na początku badania, po 12 miesiącach i po 24 miesiącach. Pierwszorzędową miarą wyniku była średnia zmiana szerokości szpary stawowej w porównaniu do wartości wyjściowej. W grupie placebo średnia utrata szerokości szpary stawowej po 2 latach wyniosła 0,166 mm. Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w średniej różnicy szerokości szpary stawowej w żadnej grupie leczonej w porównaniu z grupą placebo po dwóch latach terapii. [222]

318 pacjentów zostało włączonych do randomizowanego, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślełą próbą, w którym paracetamol był stosowany jako lek porównawczy. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania doustnego siarczanu glukozaminy (1,5 g dziennie, 106 osób), acetaminofenu (3 g dziennie, 108 osób) lub placebo (104 osoby). Pierwszorzędowym miernikiem skuteczności była zmiana LFI po 6 miesiącach. Parametry drugorzędowe obejmowały wskaźnik zapalenia kości i stawów WOMAC oraz odpowiedź według kryteriów Osteoarthritis Research Society International. Na początku badania pacjenci mieli umiarkowanie nasilone objawy ChZS (średnia wartość LFI – ok. 11 punktów). Siarczan glukozaminy był skuteczniejszy niż placebo w poprawie LFI, z końcowym spadkiem o 3,1 punktu, w porównaniu z 1,9 dla placebo ($p = 0,032$). Spadek o 2,7 punktu po zastosowaniu acetaminofenu nie różnił się znacząco od spadku po placebo. Podobne wyniki zaobserwowano dla WOMAC. Więcej odpowiedzi odnotowano dla siarczanu glukozaminy (39,6%) i paracetamolu (33,3%) niż dla placebo (21,2%). [213]

Badanie polskiej grupy naukowców rozpoczęło 50 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych (38 osób) lub bioder (12 osób). Badanie ukończyło 47 pacjentów. Wszyscy przyjmowali 500 mg siarczanu glukozaminy 3 razy dziennie przez 12 tygodni. Istotną poprawę uzyskano według punktacji WOMAC u 38 pacjentów (80,85%), a według punktacji LFI u 36 pacjentów (70,60%). Samoocena bólu uległa poprawie u 35 pacjentów (74%). Skuteczność leczenia została oceniona jako „dobra” przez 60% pacjentów i była zbliżona do oceny lekarza. Nie zaobserwowano istotnych zdarzeń niepożądanych. [214]

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu 95 pacjentów zostało przebadanych i losowo przydzielonych do grupy otrzymującej siarczan glukozaminy (47 osób, 1,5 g/dzień) lub preparat ziołowy z *Uncaria guianensis* i *Lepidium meyenii*.

Wymaganą odpowiedź terapeutyczną (zmniejszenie bólu według WOMAC o 20%) osiągnięto zarówno dla glukozaminy (89%), jak i dla fitoterapii (94%). W porównaniu ze stanem wyjściowym obydwie terapie wykazały znaczące korzyści według wyników WOMAC i VAS już po tygodniu, z postępującą poprawą w trakcie 8 tygodniowego protokołu leczenia (45-62% zmniejszenie wyników WOMAC lub VAS). Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych, a parametry bezpieczeństwa pozostały niezmienione. [216]

Podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, randomizowane badanie kliniczne trwało 12 miesięcy. Uczestnikami było 89 osób (w wieku powyżej 50 lat) z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, którym przydzielono losowo do grupy stosującej 1,5 g chlorowodoru glukozaminy i 1,2 g siarczanu chondroityny lub placebo przez 6 miesięcy. W drugiej fazie dalej kontynuowano terapię, do której dodano ćwiczenia fizyczne (kolejne 6 miesięcy). Pierwszorzędownym miernikiem skuteczności były wyniki kwestionariusza WOMAC. Nie odnotowano istotnych różnic między grupami po 6 lub 12 miesiącach interwencji. [217]

Od lutego 2006 r. do stycznia 2007 r. 60 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego leczono chlorowodorkiem glukozaminy. Chlorowodorek glukozaminy przyjmowano 2 razy (po 750 mg) przez 6 tygodni; kolejny cykl terapeutyczny powtórzono po 4 miesiącach. Objawy kliniczne choroby ustąpiły całkowicie w 31 przypadkach. U 27 osób uległy redukcji. Wyniki bólu według LFI dotyczące spoczynku, aktywności sportowej, tkliwości, sprawności czynnościowej, sztywności porannej i zdolności chodzenia po leczeniu wynosiły 0,5; 0,7; 0,8; 0,9; 0,6 i 0,9 wskazując na statystycznie istotne różnice w porównaniu z okresem przed terapią (odpowiednio: 1,6; 2,1; 2,2; 1,8; 1,7 i 2,0). [218]

Części z 142 pacjentek z umiarkowaną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, którym podczas pierwszej wizyty w szpitalu zalecono wykonywanie ćwiczeń w domu, losowo podawano chlorowodorek glukozaminy (1,5 g/dzień, 49 osób) lub risedronian (51 osób). Chociaż poprawę po 18 miesiącach zaobserwowano we wszystkich grupach stosujących indywidualne skale do oceny bólu i funkcji stawu kolanowego, nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami w zakresie żadnej ze skal, co wskazuje na brak istotnej roli glukozaminy lub risedronianu w uzyskaniu poprawy. Według autorów nawet jeśli glukozamina i risedronian miałyby mieć wpływ na chorobę zwyrodnieniową stawu kolanowego, efekt nie byłby większy niż efekt ćwiczeń w celu złagodzenia objawów. [219]

70 osób z umiarkowaną lub ciężką chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego zostało losowo przydzielonych do czterech grup terapeutycznych trwających 12 tygodni: grupy

I stosującej terapię siarczanem glukozaminy (1,5 g dziennie), grupy II stosującej terapię preparatem z minerałów morskich, grupy III stosującej terapię łączącą dwie poprzednie lub grupy IV placebo. Podstawowymi kryteriami efektywności były wyniki WOMAC i odległość przebyta podczas 6 minut marszu. Bezpieczeństwo oceniano na podstawie analizy próbek krwi. Tylko 50 osób ukończyło badanie, a analiza danych wykazała istotne różnice między grupami pod względem zmian w punktacji bólu WOMAC w czasie. Tylko I i II grupa wykazały znaczną poprawę objawów w trakcie badania. Wszystkie terapie były dobrze tolerowane, a profile działań niepożądanych nie różniły się znacząco między grupami. [220]

Przeprowadzono randomizowane badanie, które miało na celu określenie czy siarczan glukozaminy pozwala ograniczyć objawy i progresję choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego. 222 pacjentów przyjmowało przez 2 lata 1,5 g doustnego siarczanu glukozaminy lub placebo raz dziennie. Pierwszorzędowymi miarami skuteczności były wyniki uzyskane w podskalach bólu i sprawności czynnościowej WOMAC oraz zwężenie szpary stawowej po 24 miesiącach. Siarczan glukozaminy nie był lepszy niż placebo w zmniejszaniu objawów i progresji choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego. [221] Dodatkowa analiza otrzymanych wyników przeprowadzona po podzieleniu uczestników na mniej liczne podgrupy - podział ze względu na postać radiologiczną według Kellgren'a i Lawrence'a (KL = 1 vs. > lub = 2) oraz postać choroby (zlokalizowana vs. uogólniona) – również nie wykazała poprawy wyników względem placebo. [224]

Oceniono wpływ podawanego doustnie połączenia glukozaminy-chondroityny-kwercetyny (1200 mg chlorowodoru glukozaminy dziennie, 75-111 mg chondroityny dziennie, 45 mg kwercetyny dziennie), na właściwości mazi stawowej pacjentów z ChZS i RZS. Po 3 miesiącach pacjenci z ChZS (46 osób) wykazywali znaczną poprawę w zakresie natężenia bólu i sprawności czynnościowej oraz zmian we właściwościach mazi stawowej: zmniejszeniu uległo stężenie białek oraz ilość cząsteczek siarczanu chondroityny, w których grupa siarczanowa znajduje się w pozycji 6-O reszty N-acetylogalaktozamininy (powstają głównie w wyniku uszkodzenia chrząstki stawowej), wzrosła z kolei wielkość cząsteczek kwasu hialuronowego. Nie zaobserwowano takich efektów u pacjentów z RZS (22 osoby). Terapia nie wpływała na ilość płynu maziowego. [223]

Przepuszczalność naczyń włosowatych w chrząstce w chorobie zwyrodnieniowej stawów jest mniejsza według obrazu uzyskanego za pomocą MR. 16 pacjentów ze zwyrodnieniem stawu kolanowego, losowo przydzielonych do grupy stosującej glukozaminę (1,5 g) lub grupy kontrolnej (paracetamol 650 mg), poddano dwóm badaniom obrazowania MR na początku

terapii i po 6 miesiącach. Zastosowano również pomiar natężenia bólu za pomocą skali VAS oraz skalę American Knee Society. W grupie stosującej glukozaminę natężenie bólu i wyniki sprawności czynnościowej uległy istotnej statystycznie poprawie (VAS: 7,3 do 3,6; American Knee Society: 18,6 do 42,9). Terapia glukozaminą znacząco zwiększyła przepuszczalność naczyń włosowatych chrząstki (-54,4 w grupie kontrolnej w porównaniu do 126,7 w grupie interwencyjnej). [225]

W dwuośrodkowym, dwuramiennym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu porównawczym przez okres 26 tygodni badano łącznie 177 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zwyrodnieniem stawu biodrowego lub kolanowego. Celem było sprawdzenie czy kombinacja siarczanu glukozaminy (1,5 g/dzień) i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (EPA i DHA, 600 mg dziennie) przynosi lepsze efekty niż stosowanie w terapii wyłącznie siarczanu glukozaminy. Ocenę terapii przeprowadzono za pomocą wskaźnika WOMAC. Pod koniec badania wymagane było zmniejszenie wyniku bólu co najmniej o 20%, przeanalizowano również różnicę ilościową w podskalach WOMAC bólu, sztywności i sprawności czynnościowej. Nie było statystycznie istotnej różnicy między grupami, przy założeniu poprawy o co najmniej 20% (92,2% pacjentów uzyskało taką poprawę w grupie interwencyjnej, 94,3% w grupie kontrolnej). Z kolei różnica między grupami okazała się istotna przy założeniu, że poprawa osiągnęła co najmniej 80% (44%, vs. 32%). Sztywność poranna oraz ból w biodrach i kolanach zmniejszyły się pod koniec badania o 48,5%-55,6% w grupie interwencyjnej i o 41,7%-55,3% w grupie kontrolnej. Stwierdzono, że oba produkty są bezpieczne w długotrwałym leczeniu trwającym 26 tygodni. [226]

12-tygodniowe, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, randomizowane badanie dotyczyło 36 osób z chorobą zwyrodnieniową stawu piszczelowo-udowego stwierdzoną za pomocą radiografii. Uczestników losowo podzielono na równoliczne grupy stosujące codziennie siarczan glukozaminy (1,5 g w 3 dawkach podzielonych), ibuprofen (1200 mg w 2 dawkach podzielonych) lub placebo oraz trening siłowy obu nóg z naciskiem na mięsień czworogłowy. We wszystkich grupach zwiększeniu uległa siła mięśni. Glukozamina istotnie zmniejszyła poziom oligomerycznego białka macierzy chrząstki w surowicy w porównaniu zarówno z placebo, jak i ibuprofenem. Sugeruje to wpływ glukozaminy na stan chrząstki w okresie obciążenia stawów u ludzi z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Z kolei stężenia c-telopeptydu kolagenu typu 2 w moczu nie zmieniły się znacząco. [227]

W kolejnym badaniu oceniano wpływ progresywnego programu chodzenia i terapii siarczanem glukozaminy na objawy choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego lub

kolanowego. 36 uczestników otrzymywało 1500 mg siarczanu glukozaminy dziennie przez 6 tygodni. Następnie wdrożono u nich dodatkowo 12-tygodniowy program progresywnego marszu (chodzenie 3 lub 5 dni w tygodniu). W obu grupach poziom kroków chodu był stopniowo zwiększany do 3000 kroków dziennie przez pierwsze 6 tygodni i do 6000 kroków dziennie przez kolejne 6 tygodni. Po pierwszych 6 tygodniach badania (po suplementacji glukozaminą) poprawie uległy wyniki dotyczące aktywności fizycznej: pacjenci deklarowali większą ilość czasu w tygodniu poświęcaną na aktywność fizyczną, skróceniu uległ czas pokonania określonego dystansu we „własnym” tempie, poprawiły się wyniki kwestionariusza WOMAC w zakresie sprawności czynnościowej i sztywności. Pomędzy rozpoczęciem programu chodzenia (tydzień 6) a końcową obserwacją (tydzień 24) zaobserwowano dalszą poprawę w tym zakresie ($p < 0,05$). [228]

W Poradni Szpitala Uniwersyteckiego w Oslo przeprowadzono badanie z podwójnie ślepą próbą, randomizowane, kontrolowane placebo. 250 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową odcinka lędźwiowego kręgosłupa przyjmowało dziennie 1,5 g glukozaminy lub placebo przez 6 miesięcy. Pierwszorzędową miarą skuteczności była niepełnosprawność związana z bólem mierzona za pomocą Kwestionariusza Niepełnosprawności Rolanda Morrisa (RMDQ). Drugorzędowymi punktami końcowymi były wyniki liczbowe ze skal oceny bólu pacjentów w spoczynku i podczas aktywności oraz narzędzie jakości życia EuroQol-5 Dimensions. Na początku średnie wyniki RMDQ wynosiły $9,2 \pm 0,8$ dla grupy glukozaminy i $9,7 \pm 0,8$ dla grupy placebo ($p = 0,37$). Po 6 miesiącach średni wynik RMDQ był taki sam dla grup glukozaminy i placebo ($5,0 \pm 0,8$). Po 1 roku średnie wyniki RMDQ wynosiły $4,8 \pm 0,9$ dla glukozaminy i $5,5 \pm 0,9$ dla grupy placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zmianie między grupami ocenianymi po 6-miesięcznym okresie interwencji i po 1 roku. Łagodne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 40 pacjentów w grupie glukozaminy i 46 w grupie placebo. 6-miesięczna terapia doustna glukozaminą, w porównaniu z placebo, nie spowodowała zmniejszenia niepełnosprawności bólowej. [230]

Leczenie pacjentów z łagodną i umiarkowaną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego siarczanem glukozaminy było dokumentowane przez 6 miesięcy w wieloośrodkowym, prospektywnym, niekontrolowanym, nieinterwencyjnym badaniu. Około 80% pacjentów otrzymywało 1,5 g siarczanu glukozaminy dziennie (minimalnie 750 mg, maksymalnie 3000 mg). Oceniono dane 698 pacjentów w średnim wieku 58 lat. Średni LFI spadł od początku do końca badania z 7,2 (umiarkowany) do 4,2 (łagodny). Odpowiednio zmieniły się wyniki charakteryzujące ból, mobilność i codzienną pracę. Odsetek pacjentów z dolegliwościami

związanymi ze stosowaniem leków przeciwbólowych zmienił się z 12% na początku badania do 3% na końcu. Według ogólnej oceny lekarzy, 80% pacjentów czuło się lepiej lub znacznie lepiej w zakresie dolegliwości kolanowych pod koniec badania. Ocena własna pacjentów była jeszcze lepsza. Jakość życia znacznie wzrosła. Tylko 1,6% wszystkich pacjentów zgłosiło zdarzenia niepożądane, ale nie były poważne. [232]

Oceniono wpływ doustnego siarczanu glukozaminy na chorobę zwyrodnieniową stawów skroniowo-żuchwowych. 59 pacjentów zostało losowo przydzielonych do dziennego spożycia 1,2 g siarczanu glukozaminy lub identycznych kapsułek placebo. Ból na skalach oceny wzrokowej i werbalnej oraz zdolność otwierania zarejestrowano przed i po 6 tygodniach leczenia. Nie wykazano różnic w poprawie między grupami po leczeniu. 8 pacjentów w grupie glukozaminy i 2 w grupie placebo przedwcześnie przerwało leczenie. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego zgłoszono odpowiednio u 10 i 3 pacjentów. Według autorów doustny siarczan glukozaminy nie był lepszy niż placebo w zmniejszaniu oznak i objawów choroby zwyrodnieniowej stawów skroniowo-żuchwowych. [233]

Porównano efektywność terapii siarczanem glukozaminy (1,5 g dziennie) do terapii łączącej siarczan glukozaminy z NLPZ w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego. 12-tygodniowe badanie ukończyły 82 osoby. W każdej z grup na końcu leczenia odnotowano istotną statystycznie poprawę w zakresie wyników WOMAC i VAS. Wyniki w grupie z NLPZ były istotnie lepsze. [234]

Czeska grupa badaczy podjęła próbę wykazania wpływu łącznego przyjmowania siarczanu glukozaminy (1,5 g dziennie w 3 dawkach podzielonych) oraz siarczanu chondroityny (1,2 g dziennie w 3 dawkach podzielonych) na progresję choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Metody oceny obejmowały kwestionariusz WOMAC oraz mniej subiektywny pomiar właściwości reologicznych stawów kolanowych in vivo podczas zgięcia i wyprostów (wyznaczano energię rozproszoną, utratę prędkości oraz sztywność). Terapię stosowano u 34 pacjentów, grupa kontrolna 10 pacjentów nie stosowała leczenia. Po okresie 13 tygodni zaobserwowano nieznaczne pogorszenie wszystkich parametrów w grupie kontrolnej. W grupie interwencyjnej poprawie uległy wszystkie mierzone parametry, część z nich w sposób statystycznie istotny. Pozytywne efekty terapii utrzymywały się przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Stwierdzono częściową korelację między wynikami kwestionariusza WOMAC, a pomiarami reologicznymi. Według autorów w badaniu wykazano pozytywny wpływ preparatu na zmiany artretyczne w stawie kolanowym, jednak ze względu na dużą zmienność zebranych danych wniosek ten znajduje się na granicy istotności statystycznej.

Metoda pomiaru właściwości reologicznych stawów okazała się przydatna do oceny progresji choroby zwyrodnieniowej stawów. [235]

Zbadano, czy siarczan glukozaminy i ćwiczenia fizyczne mogą opóźnić degradację struktury stawów ocenianą za pomocą MR, jak i zmniejszyć nasilenie dolegliwości w ChZS. Do badania włączono 39 kobiet, które zostały losowo podzielone na dwie grupy. Grupa I (20 osób) stosowała wyłącznie aktywność fizyczną według dedykowanego programu ćwiczeń, natomiast grupa II oprócz terapii ruchowej otrzymywała siarczan glukozaminy (1,5 g/dobę). Obie grupy leczono przez 12 tygodni. Pacjenci byli oceniani przed i po leczeniu pod kątem nasilenia bólu, sprawności funkcjonalnej, siły mięśni, jakości życia, depresji i wyników MR (objętość chrząstki, grubość chrząstki przyśrodkowej i bocznej). Obie grupy wykazały znaczną poprawę w zakresie bólu, sprawności funkcjonalnej, jakości życia i depresji, bez istotnej statystycznie różnicy między grupami po terapii. W każdej grupie znaczącej statystycznie poprawie uległy wyniki MR, po terapii nie można było wykazać istotnych statystycznie różnic między grupami w tym zakresie. Autorzy uznali, że siarczan glukozaminy nie wpływał na opóźnienie progresji radiologicznej i łagodzenie objawów zwyrodnienia stawów. Same ćwiczenia były wystarczające, aby zapobiec zmianom strukturalnym i utracie chrząstki stawu kolanowego. [236]

Zbadano efektywność preparatu zawierającego chlorowodorek glukozaminy, siarczan chondroityny oraz pochodne kwercetyny w leczeniu ChZS. Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie przeprowadzono na 40 pacjentach z objawową chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Badani zostali losowo przydzieleni do grupy terapeutycznej stosującej 1200 mg chlorowodoru glukozaminy, 60 mg siarczanu chondroityny i 45 mg glikozydów kwercetyny dziennie lub placebo. Leczenie trwało 16 tygodni. Wyniki oceny skuteczności objawowej opartej na kryteriach Japońskiego Towarzystwa Ortopedycznego uległy poprawie o ponad 20% w dwóch z czterech podskal dotyczących objawów/funkcji (zdolność chodzenia, zdolność wchodzenia i zchodzenia po schodach – istotna poprawa, zakres ruchomości i obrzęk stawów – brak istotnej poprawy) w porównaniu do wyników grupy placebo, według których poprawa nie przekroczyła 10%. Analizy biomarkerów metabolizmu chrząstki wykazały tendencję do poprawy równowagi syntezy/degradacji kolagenu typu II w grupie GCQ podczas obserwacji, jednak nie była ona znacząca. [237]

Rolę w patofizjologii ChZS może odgrywać leptyna. Dlatego podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy 12-tygodniowy program treningu siłowego i terapii siarczanem glukozaminy

mają wpływ na poziom leptyny w surowicy krwi oraz nasilenie ChZS. Do badania włączono 37 pacjentek. Grupa I (19 osób) stosowała ćwiczenia fizyczne, grupa II oprócz terapii ruchowej otrzymywała doustnie siarczan glukozaminy (1,5 g/dzień). Obie grupy wykazały znaczną poprawę pod względem poziomu leptyny, bólu, niepełnosprawności, siły mięśni i sprawności funkcjonalnej bez statystycznie istotnej różnicy między grupami. Poziomy leptyny w osoczu były istotnie skorelowane ze wskaźnikiem masy ciała i czasem trwania choroby, nie stwierdzono z kolei istotnej korelacji z wiekiem pacjenta, nasileniem bólu, niepełnosprawnością, sprawnością czynnościową, siłą mięśni i radiograficznym nasileniem choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Trudno ocenić, czy same ćwiczenia okazały się wystarczające w zapobieganiu dolegliwościom, z uwagi na brak grupy placebo. [238]

Porównano skuteczność terapeutyczną glukozaminy i chondroityny do kwasów omega-3 w ChZS. 60 pacjentów zostało randomizowanych w podwójnie ślepych badaniach. Grupa A otrzymywała preparat Biomarine LD-1227 (homogenizat z ikry jesiota, stosunek białka do lipidów: 3,6; kwasy tłuszczowe nasycone 23%, jednonienasycone kwasy tłuszczowe 33%, wielonienasycone kwasy tłuszczowe 34% o medianie stosunku kwasów tłuszczowych n-6/n-3 wynoszącej 2,7), grupa B otrzymywała 500 mg glukozaminy i 400 mg siarczanu chondroityny. W ciągu 18 tygodni uczestnicy byli oceniani na podstawie VAS (oceniając ból w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego), LFI, WOMAC oraz KOOS. Ponadto oznaczono stężenia IL-6, IL- β , CRP, TNF-sR1 i TNF-sR2 w surowicy. W porównaniu z grupą B, terapia wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi pozwoliła na szybszą i większą poprawę w zakresie natężenia bólu, sprawności czynnościowej, poziomu markerów stanu zapalnego (IL-6, IL- β , hs-CRP, TNF- α) oraz zmniejszenie ilości stosowanych NLPZ (\approx 49%). [239]

W 4-miesięcznym badaniu obserwacyjnym porównano terapię kompleksem kurkumy z fosfatydylocholiną i glukozaminą do terapii siarczanem chondroityny i glukozaminą (grupa 61 pacjentów) choroby zwyrodnieniowej kolana. 63 pacjentów stosowało dziennie 500 mg chlorowodoru glukozaminy oraz 500 mg preparatu kurkumy, z czego 20% stanowiła mieszanina kurkuminoidów (100 mg kurkuminoidów = 75 mg kurkuminy, 15 mg demetoksykurkuminy oraz 10 mg bisdemetoksykurkuminy), 40% fosfatydylocholina, a pozostałe 40% celuloza mikrokryształiczna. 61 pacjentów stosowało dziennie 415 mg chlorowodoru glukozaminy i 400 mg siarczanu chondroityny. W każdej z grup odnotowano istotną statystycznie poprawę wyników według wskaźnika Karnofsky'ego i skali WOMAC, wydłużeniu uległ również dystans pokonywany na bieżni bez bólu. Zapotrzebowanie na leki towarzyszące i pomoc medyczną zmniejszyło się w obu grupach. Poprawa dotycząca

badanych parametrów za każdym razem była istotnie większa w grupie stosującej preparat kurkumy i glukozaminę. [240]

Określono skuteczność terapii glukozaminą poprzez ocenę zmian strukturalnych w stawach kolanowych za pomocą MR. Do randomizowanej, podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo próby zakwalifikowano 201 uczestników z łagodnym do umiarkowanego bólem w jednym lub obu kolanach (wynik WOMAC: 25-100). Uczestnicy otrzymywali przez pół roku 1,5 g chlorowodoru glukozaminy dziennie. Pierwszorzędnym punktem końcowym było zmniejszenie uszkodzenia chrząstki w obrazie MR obu kolan oceniane zgodnie z systemem punktacji Whole-Organ MRI Score. Wyniki badania nie wykazały poprawy pod względem degradacji chrząstki w obrazie MR oraz pod względem poziomu telopeptydu C-końcowego sieciującego kolagenu typu II (molekularny marker degradacji tkanki chrzęstnej) w moczu po stosowaniu glukozaminy u osób z przewlekłym bólem kolana. [241]

Porównano terapię siarczanem glukozaminy do terapii ruchowej, wykorzystując MR u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Pierwsza grupa pacjentów (40 osób) była leczona doustnie siarczanem glukozaminy (1,5 g/dobę), druga grupa (30 osób) wykonywała w domu ćwiczenia fizyczne zgodnie z ustalonym programem. Terapie trwały 6 miesięcy. W porównaniu z wartościami wyjściowymi zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie oceny bólu według VAS oraz WOMAC, a także wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 20-minut; nie było znaczących różnic dwoma grupami terapeutycznymi. W ocenie grubości chrząstki stawowej za pomocą MRI poprawa była widoczna tylko w okolicy kłykcia przyśrodkowego kości udowej u pacjentów, którzy wykonywali program ćwiczeń domowych ($p < 0,05$). Autorzy uznali, że zarówno doustne leczenie siarczanem glukozaminy, jak i terapia ruchowa są skuteczne w objawowym leczeniu pacjentów z ChZS. Stwierdzono jednak, że terapia ruchowa ma lepszy efekt chondroprotecyjny niż doustne leczenie glukozaminą w tej populacji pacjentów. [242]

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą trwało 2 lata. 605 uczestników z przewlekłym bólem kolana i z objawami zwężenia przyśrodkowego przedziału piszczelowo-udowego (z zachowaniem szerokości szpary przyśrodkowej stawu > 2 mm) zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących dziennie:

- I) 1500 mg siarczanu glukozaminy (152 osoby),
- II) 800 mg siarczanu chondroityny (151 osób),

III) 1500 mg siarczanu glukozaminy oraz 800 mg siarczanu chondroityny (151 osób),

IV) placebo (151 osób).

Zwężenie szpary stawowej określano na podstawie cyfrowych radiogramów stawu kolanowego. Natężenie bólu kolana (skala 0-10) było notowane w dzienniku uczestnika. Tylko w grupie III uzyskano znaczącą poprawę w stosunku do placebo pod względem zwężenia szpary stawowej (średnia różnica 0,10 mm). Wszystkie cztery grupy terapeutyczne charakteryzowało zmniejszenie natężenia bólu, ale różnice między grupami nie były statystycznie istotne. 6 % uczestników zgłosiło powiązane działania niepożądane podczas 2-letniego okresu obserwacji, jednak charakteryzowały one w jednakowym stopniu grupy terapeutyczne i placebo. [243]

1120 pacjentów z radiologiczną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (Kellgren/Lawrence 2-3) zostało randomizowanych (1:1:1) do jednej z trzech grup: grupy I otrzymującej 500 mg siarczanu glukozaminy i 400 mg siarczanu chondroityny w kapsułkach 3 razy dziennie; grupy II otrzymującej raz dziennie saszetkę z 1500 mg siarczanu glukozaminy i 1200 mg siarczanu chondroityny lub grupy III otrzymującej 500 mg chlorowodoru glukozaminy i 400 mg siarczanu chondroityny w kapsułkach 3 razy dziennie. Badanie trwało 16 tygodni. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana zgłaszanego przez pacjenta natężenia bólu (0-100 mm według VAS) w zajętych kolanach i zmiana LFI. Badanie ukończyło 302, 301 i 306 pacjentów, odpowiednio w grupach I, II i III. Ból istotnie zmniejszył się (grupa I: -30,9; grupa II: -28,7; grupa III: -29,7 mm) we wszystkich grupach. Znaczącą poprawę odnotowano również dla LFI (grupa I: -3,8; grupa II: -3,7; grupa III: -3,9). [244]

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie porównawcze prowadzono przez 16 tygodni z udziałem 100 pacjentów z bólem kolana. Uczestnicy stosowali 1200 mg chlorowodoru glukozaminy, 300 mg ekstraktu z chrząstki rekina (w tym 60 mg siarczanu chondroityny, 45 mg peptydów kolagenu typu II), 90 mg glikozydów kwercetyny, 100 mg ekstraktu z mięsa rybiego (w tym 10 mg peptydów imidazolowych) oraz 5 µg witaminy D lub placebo. Poprawa funkcji stawu kolanowego wystąpiła w obu grupach (natężenie bólu podczas chodzenia według VAS, japoński kwestionariusz pomiaru natężenia choroby zwyrodnieniowej stawów, prędkość chodzenia, siła mięśni prostujących kolana), ale nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami. [245]

Badanie MOVES z podwójnie ślełą próbą dotyczące zwyrodnienia kości i stawów przeprowadzono we Francji, Niemczech, Polsce i Hiszpanii. Oceniono leczenie chlorowodorkiem glukozaminy i siarczanem chondroityny w porównaniu z celekoksybem u 606 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego stopnia 2-3 Kellgrena i Lawrence'a i bólem o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (WOMAC \geq 301; skala 0-500). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania 400 mg siarczanu chondroityny i 500 mg chlorowodoru glukozaminy 3 razy dziennie lub 200 mg celekoksybu dziennie przez 6 miesięcy. Pierwszorzędowym wynikiem było średnie zmniejszenie wyniku w podskali natężenia bólu WOMAC po 6 miesiącach. Drugorzędowe wyniki obejmowały podskale sprawności czynnościowej i sztywności WOMAC, natężenie bólu (VAS), obecność obrzęku/wysięku stawów, przyjmowanie leków ratunkowych. Średnia zmiana natężenia bólu według WOMAC wyniosła -185,7 (spadek o 50,1%) w grupie glukozaminy i chondroityny w porównaniu do -186,8 (spadek o 50,2%) w grupie celekoksybu. W obu grupach odnotowano redukcję większą niż 50% w obrzęku stawów; podobne zmniejszenie zaobserwowano w przypadku wysięku. Nie zaobserwowano różnic w innych drugorzędowych punktach końcowych. Sporadyczne zdarzenia niepożądane w jednakowym stopniu dotyczyły obydwu grup. Według wniosku autorów terapia glukozaminą i chondroityną ma porównywalną skuteczność do celekoksybu w zmniejszaniu bólu, sztywności, ograniczenia czynnościowego i obrzęku/wysięku stawów po 6 miesiącach u pacjentów z bolesną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, przy dobrym profilu bezpieczeństwa. [246] Analiza próbek surowicy krwi pobranych od 196 uczestników badania MOVES wykazała, że terapia glukozaminą i chondroityną istotnie zmniejszała poziom IL-6 w porównaniu do celokoksybu, wpływ na pozostałe badane markery stanu zapalnego był porównywalny. [255]

191 ochotników podzielono losowo na trzy grupy otrzymujące dzienną dawkę kolagenu typu II (40 mg), 1500 mg chlorowodoru glukozaminy i 1200 mg siarczanu chondroityny lub placebo przez 6 miesięcy. Stosowanie glukozaminy i chondroityny nie wywołało statystycznie istotnej poprawy wyników WOMAC, VAS lub LFI w porównaniu z placebo. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa nie różniły się między grupami. [247]

W randomizowanym badaniu klinicznym MEBAGA porównano terapię metylosulfonylometanem i kwasami bosweliowymi (grupa I) do terapii siarczanem glukozaminy (grupa II) w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych. Badanie ukończyło 112 osób. Przez 60 dni w grupie I stosowano 5 g metylosulfonylometanu i 7,2 mg kwasów bosweliowych, w grupie II pacjenci przyjmowali 1,5 g siarczanu glukozaminy

dobowo. Skuteczność terapii oceniano za pomocą VAS i LFI oraz ilości stosowanych pomocniczo leków przeciwzapalnych. Obie metody leczenia doprowadziły do znaczącej statystycznie poprawy badanych parametrów w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Z kolei różnica w efektach między grupami nie była istotna. W badaniu nie uwzględniono placebo. [248]

Zbadano wpływ 6-miesięcznej doustnej terapii N-acetyloglukozaminą i siarczanem chondroityny na ból kolana, samoocenę funkcji kolana, aktywność i sprawność fizyczną. Losowo przydzielono 50 pacjentów do otrzymywania 100 mg N-acetyloglukozaminy i 180 mg siarczanu chondroityny dziennie lub placebo. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były wyniki VAS i japońskiej skali choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Drugorzędowymi wynikami były aktywność i sprawność fizyczna mierzone za pomocą japońskiej wersji Skali Aktywności Fizycznej dla Osób w Podeszłym Wieku (składa się z 12-elementowego kwestionariusza, mierzy średnią liczbę godzin w ciągu dnia przypadającą na aktywność sportową i prace domowe) oraz testów wydolności (możliwie najkrótszy do osiągnięcia czas, w którym badany wstał z krzesła, przeszedł 3 m, wrócił i usiadł ponownie; maksymalny dystans pokonywany w ciągu 6 minut). Istotną statystycznie poprawę w porównaniu do grupy placebo po 24 tygodniach odnotowano wyłącznie w przypadku dłuższego czasu badanych poświęconego na czynności domowe. [249]

Wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie kliniczne miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trójskładnikowego preparatu w połączeniu z fizjoterapią w leczeniu pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. 53 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy interwencyjnej, która otrzymywała 1000 mg chlorowodoru glukozaminy, 800 mg siarczanu chondroityny i 100 mg ekstraktu z kurkumy dziennie lub grupy kontrolnej (placebo). Obie grupy otrzymały 20 sesji fizjoterapii w trakcie trwania badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym była intensywność bólu, mierzona zarówno w ruchu, jak i w spoczynku za pomocą VAS. Drugim punktem końcowym była ocena funkcji stawu kolanowego według WOMAC, zakresu ruchomości stawu kolanowego oraz ocena poziomów markerów stanu zapalnego (CRP i OB). Po 12 tygodniach stwierdzono zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych w spoczynku według VAS oraz poprawę według skali WOMAC, różnica wyników między grupami nie była jednak istotna statystycznie. LFI uległ znaczącemu obniżeniu w stosunku do wartości wyjściowej, stopień poprawy był istotnie większy w porównaniu do

placebo. Nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie ruchu stawu kolanowego oraz w poziomach markerów stanu zapalnego. [250]

W okresie od sierpnia 2013 r. do sierpnia 2014 r. przeprowadzono randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślełą próbą. 148 pacjentów zostało przydzielonych do codziennego otrzymywania siarczanu glukozaminy (1,5 g dziennie) i diacereiny (50 mg dziennie) lub siarczanu glukozaminy (1,5 g dziennie) i placebo. Pacjenci z ChZS (stopień Kellgrena-Lawrence'a 2-3) stosowali terapię przez 6 miesięcy. Pierwszorzędownymi miarami skuteczności były wyniki VAS dotyczące natężenia bólu i WOMAC. Średnie wartości VAS zmierzone po 24 tygodniach wyniosły odpowiednio 2,97 i 2,88 w grupach interwencyjnej i kontrolnej. Różnica nie była istotna statystycznie. Ponadto średnie wyniki w podskalach bólu, funkcji i sztywności WOMAC w obu grupach nie różniły się istotnie. W badaniu tym nie wykazano, że jednoczesne podawanie diacereiny z siarczanem glukozaminy poprawia dolegliwości bólowe w porównaniu z monoterapią siarczanem glukozaminy u pacjentów z łagodnie lub umiarkowanie nasiloną ChZS. [251]

Przeprowadzono wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie u 164 pacjentów z radiologiczną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego i bólem kolana o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania leczenia skojarzonego z siarczanem chondroityny (1,2 g dziennie) i siarczanem glukozaminy (1,5 g dziennie) lub placebo przez 6 miesięcy. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w ogólnym wyniku oceny bólu w skali VAS. Drugorzędowe wyniki obejmowały średnią zmianę w ogólnej ocenie aktywności choroby przez badacza, wskaźnik WOMAC, odsetki osób reagujących na leczenie w oparciu o kryteria odpowiedzi Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT)-Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2004 oraz stosowanie leków ratunkowych. Odnotowano również zdarzenia niepożądane. Co ciekawe, wyniki dla grupy interwencyjnej okazały się gorsze niż dla grupy placebo pod względem zmniejszenia bólu stawów (zmiana wyniku w ogólnej skali bólu VAS po 6 miesiącach wyniosła -11,8 w porównaniu do -20,5 dla placebo). Zarówno leczenie placebo, jak i leczenie skojarzone poprawiły w podobnym stopniu całkowity wynik WOMAC, a także wyniki podskali bólu i funkcji WOMAC. Wskaźnik odpowiedzi OMERACT-OARSI i częstotliwość stosowania leków ratunkowych nie różniły się między grupami terapeutycznymi. Zdarzenia niepożądane były rzadkie i równomiernie rozłożone w każdej z grup. [252]

Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą zostało przeprowadzone na 147 pacjentach z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Pacjentów przydzielono do trzech grup. Grupa I (49 osób) otrzymywała 1,5 g glukozaminy i 1,2 g siarczanu chondroityny dziennie, grupa II otrzymywała 1,5 mg glukozaminy, 1,2 g siarczanu chondroityny i 0,5 g metylosulfonylometanu dziennie, grupa III otrzymywała placebo. Stwierdzono, że po 12 tygodniach istnieją istotne różnice między trzema grupami leczenia pod względem wyniku WOMAC i VAS. Połączenie glukozaminy, chondroityny i metylosulfonylometanu wykazało korzyści kliniczne u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową kolana w porównaniu z samą glukozaminą i chondroityną bądź placebo. Terapia wyłącznie glukozaminą i chondroityną nie prowadziła do znaczącej poprawy. [253]

Obserwacyjne, otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne z jedną grupą terapeutyczną miało na celu ocenę skuteczności suplementu diety, którego głównymi składnikami były hydrolizowana żelatyna, siarczan chondroityny, siarczan glukozaminy oraz ekstrakty z hakorośli i bambusa, w zmniejszaniu bólu i poprawie zdolności funkcjonalnych pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego i/lub biodrowego (badanie REDART). U 130 pacjentów z ChZS prowadzono terapię przez 6 miesięcy. Pierwszorzędowym wynikiem była ogólna ocena bólu chorego stawu mierzona za pomocą VAS. Inne pomiary obejmowały LFI i WOMAC. 78 pacjentów wskazało na zmniejszenie bólu średnio o $3,77 \pm 1,77$ punktu po 6 miesiącach ($p < 0,0001$) w skali VAS. Całkowite obniżenie LFI wyniosło 6,30 punktu po 6 miesiącach z istotnymi redukcjami we wszystkich podindeksach. Podobny schemat zaobserwowano dla wskaźnika WOMAC, z ogólną redukcją o 22,5 punktu po 6 miesiącach i istotną redukcją we wszystkich podskalach. Podczas leczenia nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Badanie pokazuje, że leczenie suplementem diety znacznie zmniejszało ból i poprawiało funkcje lokomotoryczne u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego i/lub biodrowego, ale z uwagi na brak grupy placebo, wnioski te wymagają dalszej weryfikacji. [254]

Porównano efektywność terapii glukozaminą z kurkuminą oraz glukozaminą z siarczanem chondroityny w ChZS. W celu zwiększenia biodostępności kurkuminę zdyspergowano w wodzie z dodatkiem galaktomannozy. 72 pacjentów podzielono na 2 grupy przyjmujące przez 42 dni:

grupa I) 154,1 mg kurkuminoidów w kompleksie z galaktomannożą

grupa II) 500 mg chlorowodoru glukozaminy i 415 mg siarczanu chondroityny 2 razy dziennie

W grupie I odnotowano znacznie większą poprawę w porównaniu do grupy II pod względem długości dystansu możliwego do przejścia bez bólu. Także poprawa wyników uzyskanych w skalach VAS i WOMAC była około dwukrotnie większa w grupie I w porównaniu do grupy II. Ponadto kurkuminoidy znacząco obniżały poziomy markerów stanu zapalnego w surowicy, w tym IL-1 β , IL-6 i CRP. [256]

Terapia celekoksybem w połączeniu z chlorowodorkiem glukozaminy u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego okazała się lepsza od leczenia wyłącznie celekoksybem. U 128 pacjentów zbadano poziomy czynników zapalnych przed i po interwencji, zebrano również wyniki dotyczące natężenia bólu według LFI i VAS oraz odnotowano reakcje niepożądane w obu grupach pacjentów. Po interwencji czynnik reumatoidalny IgM, albumina/globulina, OB i markery stanu zapalnego TNF- α , IL-6, IL-1 β , CRP były wyraźnie lepsze w grupie stosującej glukozaminę, niższy był LFI i wynik VAS ($p < 0,01$), rzadziej odnotowywano działania niepożądane. [257]

Określono skuteczność synergistycznego zastosowania terapii laserowej wysokiej mocy z siarczanem glukozaminy w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego. W dwuramiennym, randomizowanym badaniu 90 pacjentów przydzielono do grupy interwencyjnej (terapia laserem diodowym z doustnym siarczanem glukozaminy w dobowej dawce 1,5 g) i kontrolnej (45 osób, wyłącznie terapia laserowa). W średnich wynikach VAS zaobserwowano istotne różnice między grupami po 6 miesiącach terapii. Większa poprawa dotyczyła grupy stosującej glukozaminę. [258]

Krótkoterminowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo dotyczyło połączenia niskocząsteczkowego kwasu hialuronowego z glukozaminą i chondroityną. Przez 8 tygodni 80 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego przyjmowało 50 mg kwasu hialuronowego, 750 mg glukozaminy i 250 mg chondroityny lub placebo (41 osób) raz dziennie. Pomiary obejmowały KOOS, WOMAC, 36-punktową ankietę Short Form Survey (SF-36), chińską wersję Pittsburgh Sleep Quality Index oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano znaczącej skuteczności objawowej i poprawy jakości życia w porównaniu z grupą placebo. W obu grupach nie zgłoszono żadnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. [259, 287] Ta sama grupa badaczy opisała również próbę na 47 pacjentach z ChZS, którzy przez 8 tygodni stosowali 50

mg kwasu hialuronowego, 750 mg glukozaminy i 250 mg chondroityny lub placebo (23 osoby). Wyniki WOMAC były istotnie lepsze w grupie interwencyjnej, jednak pod względem jakości życia (SF-36) były porównywalne w dwóch grupach. [286]

W odniesieniu do efektywności glukozaminy w RZS przeprowadzono randomizowane, kontrolowane placebo badanie z udziałem 51 pacjentów. 25 uczestników stosowało 1,5 g chlorowodoru glukozaminy dziennie, 26 osób przyjmowało placebo przez 12 tygodni wraz ze standardowo stosowaną terapią. Nie stwierdzono istotnych zmian w liczbie bolesnych stawów w dwóch grupach. W grupie glukozaminy obrzęk stawów znacznie spadł z 4,0 na początku do 2,4 w 12 tygodniu. W przeciwieństwie do grupy placebo w grupie glukozaminy wyniki VAS znacznie zmniejszyły się w stosunku do wartości wyjściowej podczas gdy w grupie placebo nie odnotowano istotnych zmian. Glukozamina nie wpływała znacząco na OB i CRP, ale zmniejszyła poziom metaloproteinazy-3. [260]

Dokonano oceny skuteczności terapeutycznej siarczanu chondroityny w porównaniu z diklofenakiem sodu w badaniu klinicznym u pacjentów z ChZS. W randomizowanym, wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu 146 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego zostało włączonych do 2 grup. W pierwszym miesiącu pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali 50 mg diklofenaku 3 razy dziennie oraz 3 saszetki z placebo, od miesiąca 2 do miesiąca 3 pacjenci otrzymywali tylko saszetki placebo. W grupie interwencyjnej stosowano saszetki z 400 mg siarczanu chondroityny oraz tabletki placebo 3 razy dziennie, następnie od miesiąca 2 do miesiąca 3 pacjenci ci otrzymywali tylko saszetki z siarczanem glukozaminy. Obie grupy leczono 3 saszetkami placebo po 400 mg od miesiąca 4 do miesiąca 6. Skuteczność kliniczną oceniano na podstawie LFI, natężenia bólu spontanicznego, natężenia bólu przy obciążeniu oraz spożycia paracetamolu. Pacjenci leczeni diklofenakiem wykazywali szybkie i wyraźne zmniejszenie objawów klinicznych, które jednak pojawiły się ponownie po zakończeniu leczenia; w grupie chondroityny odpowiedź terapeutyczna pojawiła się później, ale trwała do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. [261]

Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie zostało przeprowadzone w celu porównania skuteczności i tolerancji siarczanu chondroityny w postaci żelu doustnego (1200 mg/dzień) lub kapsułek (3 razy dziennie 400 mg). Łącznie 127 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych (z których 40 było leczonych chondroityną w żelu, 43 chondroityną w kapsułkach, a 44 otrzymywało placebo) zostało włączonych do analizy statystycznej po 3 miesiącach leczenia. W grupach chondroityny LFI i natężenie bólu stawów (VAS) wykazały istotne zmniejszenie objawów klinicznych, podczas

gdy w grupie placebo zaobserwowano tylko nieznaczną redukcję. Skuteczność 1,2 g siarczanu chondroityny jako pojedynczej dawki dobowej nie różni się od skuteczności 1,2 g stosowanego w trzech dawkach podzielonych. [261] Do analogicznego wniosku prowadziło również badanie na większej grupie 353 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów. [278]

Pacjenci z ChZS byli leczeni siarczanem chondroityny w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu. 60 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego stosowało przez 6 miesięcy 800 mg siarczanu chondroityny w dwóch dawkach podzielonych. LFI i spontaniczny ból stawów (VAS) stale zmniejszały się w grupie interwencyjnej podczas gdy w grupie placebo odnotowano nieznaczące wahania wyników. Minimalny czas potrzebny na pokonanie marszem dystansu 20 m uległ istotnej redukcji również tylko w grupie interwencyjnej. W trakcie badania pacjenci należący do grupy placebo zgłaszali większe spożycie paracetamolu, ale spożycie to nie różniło się statystycznie między grupami terapeutycznymi. [263]

119 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów palców zostało włączonych do randomizowanego, podwójnie ślepego, kontrolowanego placebo badania w celu oceny właściwości siarczanu chondroityny (3 razy dziennie 400 mg). Na początku badania oraz w rocznych odstępach wykonywano rentgenografię tylną-przednią stawów międzypaliczkowych. Umożliwiło to badaczom udokumentowanie postępu radiologicznego zmian anatomicznych w patologicznych stawach palców w okresie 3 lat. Progresję choroby w stawach międzypaliczkowych można określić przypisując stopień zaawansowania choroby: I) „brak”, II) „klasyczna choroba zwyrodnieniowa stawów”, III) „utrata przestrzeni stawowej”, IV) „erozyjna choroba zwyrodnieniowa stawów” lub V) „zmieniona struktura stawów”. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odsetku osób, u których choroba ze stopnia I przeszła na stopień II. Z kolei w grupie interwencyjnej zaobserwowano istotnie mniejszą liczbę osób, o których choroba przechodziła ze stopnia II i III na IV (8,8 % w porównaniu do 29,4% w grupie placebo). [264]

Celem kolejnego badania była ocena klinicznej, radiologicznej i biologicznej skuteczności i tolerancji siarczanu chondroityny u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Roczne, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie, w którym wzięło udział 42 pacjentów polegało na stosowaniu doustnie 800 mg siarczanu chondroityny dziennie lub placebo. Mierzono nasilenie bólu stawów i ogólną zdolność poruszania się. Drugorzędne kryteria wyniku obejmowały rzeczywisty pomiar przestrzeni stawowej oraz poziomy biochemicznych markerów metabolizmu kości i stawów. Siarczan

chondroityny był dobrze tolerowany, znacznie zmniejszył ból i zwiększał ogólną zdolność poruszania się. Leczenie było również związane ze stabilizacją szerokości przyśrodkowego stawu udowo-piszczelowego, mierzonej cyfrowym automatycznym analizatorem obrazu, podczas gdy u pacjentów otrzymujących placebo wystąpiło zwężenie szpary stawowej. Poprawie uległy poziomy markerów: osteokalcyny, siarczanu keratanu, pirydynoliny i dezoksyperydynoliny. [265]

Przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa siarczanu chondroityny (1 g dobowo) w porównaniu z placebo, w podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu w grupach równoległych. Terapię wdrożono u 130 pacjentów (63 w grupie interwencyjnej i 67 w grupie placebo). Po trzech miesiącach LFI wykazał statystycznie istotną poprawę w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie (114 osób, w tym 59 osób w grupie placebo). Efekt ten utrzymywał się co najmniej miesiąc od zakończenia terapii. Po 3 miesiącach leczenia istotna poprawa dotyczyła również natężenia bólu w spoczynku (VAS). Nie obserwowano z kolei znaczącej poprawy dla natężenia bólu podczas aktywności fizycznej oraz dla oceny wpływu choroby na codzienne funkcjonowanie. [266]

Celem kolejnego badania była ocena liczby stawów z nadżerkami u pacjentów z nadżerkową chorobą zwyrodnieniową stawów dłoni leczonych siarczanem chondroityny w dawce 800 mg/dobę i naproksenem (500 mg/dzień) w porównaniu z pacjentami, którym podawano tylko naproksen. Badaniami objęto 24 pacjentów (dwie równoliczne grupy). W obu grupach liczba stawów pod kątem nadżerek wykazywała ogólną tendencję do zwiększania się w czasie. Progresa nadżerek po 24 miesiącach była mniejsza u pacjentów leczonych siarczanem chondroityny niż u pacjentów przyjmujących sam naproksen. Siarczan chondroityny nie zdołał zatrzymać naturalnej progresji choroby, ale jego stosowanie wiązało się z mniejszym wzrostem liczby stawów palców z nadżerkami wykrytymi po 2 latach obserwacji radiologicznej. [267, 268] Analogicznych wyników dostarczyło trzyletnie badanie na grupie 165 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów dłoni. [269]

Oceniono skuteczność przerywanej terapii siarczanem chondroityny u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. 120 pacjentów zostało losowo przydzielonych do 2 grup otrzymujących codziennie 800 mg siarczanu chondroityny lub placebo przez dwa okresy 3 miesięcy w ciągu 1 roku. Pierwszorzędową miarą skuteczności był wskaźnik Lequesne'a; drugorzędowe parametry końcowe obejmowały VAS, czas chodzenia, ocenę ogólną i ilość przyjmowanego paracetamolu. Progresję radiologiczną oceniano poprzez pomiar szerokości przyśrodkowej przestrzeni stawu udowo-piszczelowego na zdjęciach rentgenowskich obu

kolan. Do analizy statystycznej włączono 110 pacjentów. LFI zmniejszył się znacząco o 36% w grupie interwencyjnej po roku w porównaniu do 23% w grupie kontrolnej. Podobne wyniki uzyskano dla drugorzędowych parametrów końcowych. Obraz radiologiczny w 12 miesiącu wykazał znacząco zmniejszoną szerokość szpary stawowej w grupie placebo oraz brak zmian w grupie chondroityny. Działania niepożądane odnotowywano sporadycznie, w jednakowym stopniu dotyczyły każdej grupy. [270]

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, 300 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego otrzymywało 800 mg siarczanu chondroityny lub placebo 1 raz dziennie przez 2 lata. Pierwszorzędnym punktem końcowym była utrata przestrzeni stawowej w ciągu 2 lat, oceniana za pomocą tylnoprzodniego zdjęcia rentgenowskiego stawu kolanowego w zgięciu. U 150 pacjentów otrzymujących placebo zaobserwowano postępujące zwężenie szpary stawowej, ze średnią utratą szpary stawowej 0,14 mm po 2 latach ($p = 0,001$ w porównaniu z wartością wyjściową). W przeciwieństwie do tego, nie było zmiany średniej szerokości szpary stawowej u 150 pacjentów otrzymujących siarczan chondroityny. Podobne wyniki uzyskano dla minimalnego zwężenia szpary stawowej. Różnice w utracie szpary stawowej między dwiema grupami były istotne statystycznie. Występowanie zdarzeń niepożądanych w grupach było porównywalne. [271]

Przeprowadzono 24-tygodniowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie siarczanu chondroityny (1 g dziennie) u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Natężenie bólu podczas codziennej aktywności i LFI były głównymi miarami skuteczności. Drugorzędowe wyniki obejmowały odsetek osób odpowiadających na leczenie według kryteriów Osteoarthritis Research Society International, jakość życia, ogólne oceny pacjenta/lekarza i efekt przeniesienia po leczeniu. Zmierzono również biochemiczne markery metabolizmu kości, chrząstki i błony maziowej. Bezpieczeństwo oceniano, rejestrując zdarzenia niepożądane. Analiza statystyczna została przeprowadzona w oparciu o różnice międzygrupowe w populacji zgodnej z zamiarem leczenia. Do badania włączono 307 pacjentów. 28 (9%) pacjentów przerwało badanie z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych. Pod koniec leczenia zmniejszenie bólu wyniosło -41% i -32%, a poprawa funkcji wyniosła -25% i -17% odpowiednio w grupach siarczanu chondroityny i placebo ($p = 0,029$ i $0,109$). Wskaźnik odpowiedzi wyniósł 68% w grupie siarczanu chondroityny i 56% w grupie placebo ($p = 0,03$). Oceny badacza i skrócona forma SF-12 wykazały większą poprawę w grupie interwencyjnej niż w grupie placebo (odpowiednio $p = 0,044$ i $0,021$). Nie

zaobserwowano znaczącej różnicy między grupami pod względem zmian w analizowanych poziomach biomarkerów w ciągu 24 tygodni. [272]

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie polegało na przyjmowaniu przez 622 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego 800 mg siarczanu chondroityny (309 pacjentów) lub placebo (313 pacjentów) raz dziennie przez 2 lata. Radiogramy kolana uzyskano w momencie rejestracji oraz po 12, 18 i 24 miesiącach. Pierwszorzędową miarą efektywności terapii było zmniejszenie minimalnej szerokości szpary stawowej (staw piszczelowo-udowy) w ciągu 2 lat. Wykazano istotnie wolniejsze zmniejszenie ($p < 0,0001$) szerokości szpary stawowej w grupie interwencyjnej (-0,07 mm) w porównaniu z grupą placebo (-0,31). Odsetek pacjentów z progresją radiograficzną $>$ lub $=$ 0,25 mm był istotnie zmniejszony w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy placebo (28% vs. 41%, $p < 0,0005$). Liczba pacjentów potrzebnych do leczenia wynosiła 8. Odnotowano istotne zmniejszenie natężenia bólu w grupie interwencyjnej w porównaniu do placebo. Nie było różnic w zakresie tolerancji terapii pomiędzy grupami. [273]

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu 129 pacjentów z objawową chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego i współistniejącą łuszczycą zostało losowo przydzielonych do dwóch grup otrzymujących 800 mg siarczanu chondroityny lub placebo codziennie przez 3 miesiące. Pierwszorzędowym wynikiem skuteczności w przypadku choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego była wizualna skala analogowa Huskissona, a w przypadku łuszczycy wskaźnik obszaru i nasilenia łuszczycy. Po 3 miesiącach chondroityna była istotnie skuteczniejsza niż placebo, łagodząc ból VAS (-26,9 w porównaniu z -14,23 mm), zmniejszając LFI (-4,8 w porównaniu z -3,3) i zmniejszając liczbę pacjentów stosujących paracetamol jako lek doraźny (43 % w porównaniu z 64 %). W odniesieniu do wskaźnika obszaru i nasilenia łuszczycy nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w porównaniu do placebo. Jednak chondroityna znacząco zmniejszyła nasilenie objawów związanych z łuszczycą podszwową w porównaniu do placebo (87% vs. 27%). Jakość życia uległa znacznej poprawie u pacjentów leczonych siarczanem chondroityny zgodnie z kwestionariuszem Short Form-36 oraz Dermatology Life Quality Index. Działania niepożądane były rzadkie i równomiernie rozłożone między grupami. Częstość występowania nawrotów łuszczycy nie wzrosła po leczeniu. Według autorów stosowanie chondroityny może przynieść korzyści u pacjentów z obydwoma patologiami, gdyż niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zaostrzać objawy łuszczycy. [274]

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu dotyczącym pierwotnej choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego 69 pacjentów z klinicznymi objawami zapalenia błony maziowej zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej siarczan chondroityny (800 mg dziennie) lub placebo przez 6 miesięcy. Następnie przez kolejne 6 miesięcy wszyscy uczestnicy otrzymywali siarczan chondroityny 800 mg raz na dobę. Zmiany oceniano za pomocą MR na początku oraz po 6 i 12 miesiącach, (grubość błony maziowej oceniano tylko na początku badania i po 6 miesiącach). U pacjentów stosujących siarczan chondroityny stwierdzono znacznie mniejszą utratę objętości chrząstki niż w grupie placebo po 6 i 12 miesiącach. Istotnie niższe wyniki charakteryzujące uszkodzenie szpiku kostnego stwierdzono w grupie interwencyjnej po 12 miesiącach w przedziale bocznym i kłykciu bocznym kości udowej. Objawy choroby były podobne w obu grupach. Odkrycia te sugerują ochronne działanie chondroityny na strukturę stawu. [275]

Jednoośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne obejmowało 162 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów dłoni. Pacjenci otrzymywali albo 800 mg siarczanu chondroityny (80 osób) albo placebo raz dziennie przez 6 miesięcy. Stwierdzono istotne zmniejszenie natężenia bólu ręki w grupie interwencyjnej w porównaniu do placebo (-8,7 mm). Czynność rąk poprawiła się znacznie w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy placebo - różnica w wartościach wskaźnika funkcjonalnego dłoni wyniosła 2,14. Wystąpiła statystycznie istotna różnica między grupami na korzyść siarczanu glukozaminy w odniesieniu do czasu trwania sztywności porannej. Zmiany dotyczące siły uścisku, ilości stosowanego pomocniczo paracetamolu i tolerancji nie różniły się znacząco między grupami. [276]

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie dotyczyło pacjentów z objawową chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego w wieku 50-75 lat. Otrzymywali oni 500 mg siarczanu chondroityny 2 razy dziennie (22 osoby) lub placebo (21 osób) przez 48 tygodni. Po 48 tygodniach nie odnotowano statystycznie istotnej poprawy w zakresie natężenia bólu (LFI, VAS) oraz obrazu MR po 24 i 48 tygodniach. [277]

2-letnia, randomizowana, podwójnie ślepa próba dotyczyła 138 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Pierwszorzędowną miarą końcową była zmiana objętości chrząstki według ilościowego obrazowania metodą MR. Pacjenci stosowali 1,2 g siarczanu chondroityny na dobę, grupa kontrolna przyjmowała 200 mg celekoksybu na dobę. Oceniono zmiany strukturalne oraz nasilenie dolegliwości w ChZS. W porównaniu z leczeniem

celekoksybem, pacjentów leczonych siarczanem chondroityny charakteryzowała znacząco mniejsza utrata objętości chrząstki po 2 latach. U pacjentów stosujących chondroitynę zaobserwowano zmniejszenie grubości maziówki (celekoksyb: $+17,96 \pm 33,73$ mm, chondroityna: $-0,66 \pm 22,72$ mm; $p = 0,076$) w przysródkowej kaletce nadrzepkowej. Znaczne zmniejszenie ilości pacjentów z obrzękiem/wysiękiem w stawach oraz redukcja dolegliwości w miarę upływu czasu w porównywalnym stopniu charakteryzowała dwie grupy. [279]

Dokonano oceny wpływu siarczanu chondroityny na zapalenie błony maziowej u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. W randomizowanej próbie z udziałem 70 pacjentów efektywność 6-miesięcznej terapii siarczanem chondroityny lub acetaminofenem określono za pomocą ultrasonografii, VAS i LFI oraz testu ELISA do ilościowej oceny mediatorów stanu zapalnego w surowicy i płynie maziowym. Ilość osób z zapaleniem błony maziowej zmniejszyła się z 18 do 9 w grupie chondroityny, podczas gdy w grupie kontrolnej zaobserwowano wzrost odpowiednio z 13 na 16 osób. Biorąc pod uwagę tylko pacjentów bez zapalenia błony maziowej na początku (7 osób) w grupie acetaminofenu zapalenie pojawiło się u 6 osób, a w grupie chondroityny (8 osób) tylko u 2. Obie terapie poprawiły funkcje stawów (VAS, LFI), ale tylko dla chondroityny poprawa ta okazała się znacząca. Nie stwierdzono różnicy w tym zakresie między wynikami uzyskanymi dla dwóch grup. Poziom chemokiny RANTES (*Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted*) był stabilny w przypadku leczenia acetaminofenem, podczas gdy uległ zmniejszeniu w grupie chondroityny. Stężenie urokortyny (o sugerowanym działaniu chondroprotekcijnym) w mazi stawowej zwiększyło się u pacjentów leczonych chondroityną, odwrotną tendencję wykryto w grupie leczonej acetaminofenem. [280]

Prospektywne, randomizowane, 6-miesięczne, 3-ramienne, podwójnie ślepe, podwójnie pozorowane, kontrolowane placebo i celekoksybem (200 mg/dobę) badanie oceniało efektywność siarczanu chondroityny w terapii ChZS. 604 pacjentów obserwowano przez 182 dni. Siarczan chondroityny i celekoksyb pozwoliły na znacznie większą redukcję bólu według VAS i LFI niż placebo. Nie obserwowano z kolei różnicy między skutecznością chondroityny i celekoksybu. [281]

Zbadano wpływ siarczanu chondroityny na chorobę zwyrodnieniową stawu kolanowego u 73 pacjentów w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu porównującym terapię niską (260 mg dziennie) i wysoką (1560 mg dziennie) dawką. Nasilenie objawów oceniano za pomocą VAS oraz LFI, po roku skuteczność terapii według tych wskaźników okazała się porównywalna. Przeprowadzono także analizy podgrup oraz określono zmiany poziomów

oligomerycznego białka macierzy chrząstki i kwasu hialuronowego w surowicy. W podgrupie z ciężkimi objawami ($LFI \geq 8$) dobową dawkę siarczanu chondroityny równą 1560 mg spowodowała szybszą poprawę dolegliwości bólowych po 6 i 9 miesiącach terapii. Nie stwierdzono zależnego od dawki wpływu terapii na stężenie oligomerycznego białka macierzy chrząstki lub kwasu hialuronowego. [282]

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu pilotażowym 60 dorosłych z nadwagą i objawową chorobą zwyrodnieniową stawów przydzielono do spożycia 600 mg siarczanu chondroityny (30 osób) lub placebo codziennie przez 12 tygodni. Wyniki Tegnera Lysholm Knee Scoring dla grupy stosującej chondroitynę wykazały statystycznie istotną poprawę (+10,64 punktów, $p < 0,01$) w porównaniu do placebo, dla WOMAC również odnotowano znaczącą poprawę (-12,24 pkt, $p < 0,01$). Istotnemu zmniejszeniu w grupie interwencyjnej w porównaniu do placebo uległy wyniki CRP (-0,14 mg/dl, $p < 0,01$) i OB (-5,01 mm/h, $p < 0,01$) oraz wynik obrazujący natężenie bólu według VAS w obu kolanach. Nie odnotowano istotnej różnicy między wynikami w grupach interwencyjnej i placebo w kwestii jakości życia (kwestionariusz SF-36). [284]

Zastosowanie terapeutyczne chondroityny w RZS opisano w rosyjskiej publikacji z 2004 roku (dostępny tylko abstrakt). 15 kobiet z długą historią choroby (średnio 11,9 lat) wzięło udział w otwartym, nierandomizowanym badaniu preparatu Structum. Stosowały 500 mg siarczanu chondroityny 3 razy dziennie przez 3 tygodnie, następnie 500 mg 2 razy dziennie przez okres 6 miesięcy. Podstawowe leki stosowane w RZS były takie same przez cały okres obserwacji. Terapia zauważalnie poprawiła funkcję stawu kolanowego (średnie wskaźniki Lekena wyniosły 12,8, 11,3 i 9,4 odpowiednio przed leczeniem, w 3 i w 6 miesiącu leczenia). Natężenie bólu podczas aktywności według VAS zmniejszyło się z 64,7 mm na początku do 37,5 mm po 6 miesiącach, natężenie bólu w spoczynku według VAS odpowiednio od 19 mm do 6,4 mm. Zapotrzebowanie na glikokortykosteroidy dostawowe spadło z 52 wstrzyknięć na początku leczenia do 6 po 6 miesiącach. Nie odnotowano działań niepożądanych w trakcie leczenia. Po 6 miesiącach terapii kontrolne RTG nie wykazało progresji choroby w stawach kolanowych. [288] W Tabeli 19. przedstawiono podsumowanie zebranych informacji dotyczących glukozaminy i chondroityny.

Tabela 19. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących żywicy glukozaminy/chondroityny.

Ilość rekordów		Ilość analizowanych prac po selekcji	
przed selekcją	po selekcji	Analiza skuteczności surowca	Analiza skuteczności preparatu złożonego, w skład którego wchodzi surowiec
322	100	88	12
Wyniki/Wnioski		<p>ChZS: 1 miesiąc stosowania 1,5 g siarczanu glukozaminy u 120 pacjentów pozwolił na obniżenie LFI u 55% badanych (placebo – 38%). W 7 badaniach obejmujących 991 pacjentów odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia dolegliwości, nawet o ponad 80% (VAS/WOMAC/LFI), niestety nie uwzględniały placebo. W mniejszym badaniu z placebo (9 osób) poprawa po 3 miesiącach na skutek stosowania 1,5 g glukozaminy (14 osób) była znacząca.</p> <p>6-miesięczna terapia glukozaminą (1,5 g) dawała takie same efekty co terapia glukozaminą (1,5 g) podawaną łącznie z diacereiną (50 mg). W innej próbie wykazano, że dodanie do leczenia celekoksybem glukozaminy podnosi efektywność terapii.</p> <p>W 3-miesięcznym badaniu 36 pacjentów glukozamina istotnie zmniejszyła poziom oligomerycznego białka macierzy chrząstki (porównanie z placebo i ibuprofenem), co wykazało jej wpływ na stan chrząstki przy obciążeniu stawów (przy treningu siłowym).</p> <p>W innym badaniu (39 pacjentów) glukozamina (1,5 g) nie wpływała na opóźnienie progresji choroby według wyników MR. Nie odnotowano poprawy pod względem degradacji chrząstki w obrazie MR (6 miesięcy, 201 uczestników). Lepsze efekty według MR w porównaniu do glukozaminy dawała terapia ruchowa (badanie na grupie 70 pacjentów).</p> <p>W 9 próbach (1048 pacjentów) nie potwierdzono korzystnego działania glukozaminy (1,2-2 g).</p> <p>Po 3 latach przyjmowania 1,5 g siarczanu glukozaminy (3 badania, łącznie 733 pacjentów) nie stwierdzono zwężenia szpary stawowej w porównaniu do placebo (znaczące zmniejszenie szerokości szpary stawowej). Nie odnotowano przy tym istotnej redukcji dolegliwości. Analogiczne wyniki dotyczyły dwuletniego badania 222 pacjentów.</p> <p>Z kolei w badaniu na 16 pacjentach, po 6 miesiącach terapii prócz zmniejszenia nasilenia dolegliwości odnotowano zwiększoną przepuszczalność naczyń włosowatych chrząstki.</p> <p>Nie było znaczącej różnicy w skuteczności 26-tygodniowej terapii glukozaminą (1,5 g) w</p>	<p>zwyrodnienie stawu kolanowego/biodrowego:</p> <p>Połączenie 1,5 g chlorowodoru glukozaminy, 1,2 g siarczanu chondroityny i 228 mg askorbinianu manganu po 4 miesiącach prowadziło do złagodzenia bólu o 26,6% i dolegliwości o 16,3% (dot. stawów kolanowych, korzyści nie obserwowano dla lędźwiowej części kręgosłupa). To samo połączenie surowców w większych dawkach (2 g, 1,6 g i 304 mg) w 6-miesięcznej próbie okazało się skuteczne tylko w przypadku łagodnej lub umiarkowanej postaci zwyrodnienia (odsetek odpowiedzi równy 52% w porównaniu do 28% odpowiadających placebo), u pacjentów z ciężką chorobą</p>

	<p>porównaniu do glukozaminy stosowanej łącznie z kwasami omega-3 (EPA i DHA, 0,6 g). Korzystny efekt przeciwbólowy odnotowano po wdrożeniu glukozaminy (1,5 g dziennie) do terapii z laserem diodowym. Glukozamina nie zwiększała skuteczności ćwiczeń ruchowych w łagodzeniu dolegliwości związanych ze zwyrodnieniem stawów (3 miesięczna próba z udziałem 37 pacjentek). Nie stwierdzono różnicy w skuteczności terapeutycznej między siarczanem a chlorowodorkiem glukozaminy oraz między solą sodową a potasową siarczanu glukozaminy. Alternatywnie (zwiększenie biodostępności) stosowano polimer N-acetylo-D-glukozaminy.</p> <p>W rocznym badaniu na grupie 73 pacjentów stwierdzono, że już 260 mg chondroityny dziennie redukuje nasilenie dolegliwości. W dwóch badaniach 1,2 g chondroityny dziennie istotnie łagodziły dolegliwości po 3 miesiącach terapii (sumarycznie u 480 pacjentów). 4 próby (3-, 6-, i 12-miesięczne, łącznie 393 pacjentów) z mniejszą dawką (0,8 g dziennie) również prowadziły do istotnie mniejszego nasilenia objawów. 1 g chondroityny dziennie stosowany przez 3 miesiące u 55 osób pozwolił na istotną poprawę LFI, efekt ten utrzymywał się jeszcze miesiąc po zakończeniu terapii. Zmniejszeniu uległo natężenie bólu w spoczynku, nie obserwowano natomiast ulgi w bólu przy aktywności fizycznej czy wykonywaniu codziennych czynności. Ta sama dawka prowadziła do istotnej statystycznie poprawy w półrocznym badaniu na grupie 307 pacjentów. Z kolei w innym badaniu 1 g chondroityny dziennie stosowany przez rok nie wpływał istotnie na zmniejszenie dolegliwości w grupie 43 osób.</p> <p>0,8 g chondroityny przyjmowane okresowo (trzymiesięczne cykle terapii i przerw) po roku pozwoliło nie tylko na redukcję LFI, ale i zapobiegało zmniejszeniu szerokości szpary stawowej u 110 pacjentów. Takich samych wyników w odniesieniu szerokości szpary stawowej dostarczyły dwa inne badania na 369 pacjentach. Również w 2-letniej próbie 0,8 g chondroityny znacząco zapobiegało zmniejszeniu szpary stawowej w stosunku do placebo. Siarczan chondroityny (0,8 g dziennie) wdrożony do terapii naproksenem (500 mg dziennie) spowalniał progresję choroby w ciągu 2 lat obserwacji radiologicznej. 3-letnia obserwacja zdjęć rentgenowskich stawów palców wykazała, że 1,2 g chondroityny dziennie może ograniczyć progresję choroby. Surowiec wykazywał również korzystny efekt w zapaleniu błony maziowej.</p> <p>Porównano skuteczność terapeutyczną diklofenaku (150 mg) i chondroityny (1,2 g). Pacjenci leczeni diklofenakiem wykazywali szybkie i wyraźne zmniejszenie dolegliwości, które nasilały się ponownie po zaprzestaniu leczenia. Po chondroitynie odpowiedź pojawiała się później, ale trwała do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Z kolei porównanie efektywności terapeutycznej 1,2 g</p>	<p>zwyrodnieniową nie obserwowano korzyści.</p> <p>3 miesiące terapii glukozaminą (1,2 g), chondroityną (93 mg) i kwercetyną (45 mg) u 46 pacjentów wpływało korzystnie na nasilenie dolegliwości i skład mazi stawowej.</p> <p>Na skutek 4-miesięcznej terapii łączącej glukozaminę (1,2 g), chondroitynę (60 mg) i kwercetynę (45 mg glikozydów kwercetyny) istotnej poprawie uległa zdolność chodzenia oraz wchodzenia i schodzenia po schodach. Pod względem zakresu ruchomości i obrzęku stawów nie odnotowano poprawy istotnie różnej od placebo. Badanie objęło 40 osób.</p> <p>3 miesięczne badanie efektywności glukozaminy (1g), chondroityny (0,8 g) i ekstraktu z kłącza kurkumy (100 mg) u 53 pacjentów nie wykazało istotnego zmniejszenia nasilenia dolegliwości (VAS, WOMAC)</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>chondroityny do 200 mg celekoksybu wykazało, że każda z terapii w tym samym stopniu redukuje obrzęk stawów i łagodzi dolegliwości, ponadto w grupie chondroityny odnotowano mniejszą utratę objętości chrząstki po 2 latach.</p> <p>W 4-miesięcznym badaniu na 1120 pacjentach dolegliwości uległy istotnej redukcji zarówno dla dawek glukozaminy i chondroityny równych 500 i 400 mg na dzień, jak i trzykrotnie większych. W 3 próbach siarczan glukozaminy (1,5 g) był co najmniej tak samo skuteczny jak z ibuprofen (1,2 g dziennie), w jednej tak samo skuteczny jak paracetamol (3 g dziennie).</p> <p>6-miesięczna terapia glukozaminą (1,5 g) i chondroityną (1,2 g) była tak samo skuteczna jak 200 mg celekoksybu dziennie. Badanie objęło 606 pacjentów. Ponadto surowce istotnie zmniejszyły poziom IL-6. Z kolei w dwóch badaniach 6-miesięczna terapia takimi samymi dawkami surowców nie prowadziła do znaczącej redukcji dolegliwości w porównaniu do placebo (łącznie u 355 badanych).</p> <p>W badaniu porównawczym już 415 mg chlorowodoru glukozaminy i 400 mg siarczanu chondroityny pozwalało na uzyskanie istotnej statystycznie poprawy w nasileniu dolegliwości, jeszcze lepsze wyniki charakteryzowały połączenie 500 mg chlorowodoru glukozaminy i 500 mg preparatu z Curcuma longa. 154 mg kurkuminoidów w kompleksie z galaktomannozą dwukrotnie lepiej zmniejszało nasilenie dolegliwości w porównaniu do 1 g glukozaminy i 0,8 g chondroityny stosowanych codziennie przez 6 tygodni (kurkuminoidy obniżały poziomy markerów stanu zapalnego: IL-1β, IL-6, CRP).</p> <p>3-miesięczna terapia glukozaminą (1,5 g) i chondroityną (1,2 g) korzystnie wpływała na postęp zmian artretycznych (WOMAC, pomiary reologiczne w obrębie stawów) w stawach kolanowych pacjentów (34 osoby) w porównaniu do placebo (10 osób), jednak wyniki znajdowały się na granicy istotności statystycznej.</p> <p>W trzyletnim badaniu GAIT (1583 pacjentów) poprawa uzyskana po stosowaniu 1,5 g glukozaminy, 1,2 g chondroityny lub obu surowców łącznie nie była znacząco większa od poprawy w grupie placebo i nie dorównywała skutecznością terapii celekoksybem (200 mg dziennie). Nie stwierdzono również wpływu surowców na utratę szerokości szpary stawowej. Było to zgodne z wynikami 2-letniego badania na grupie 605 pacjentów, gdzie poprawy nie odnotowano ani dla 1,5 g glukozaminy, ani dla 0,8 mg chondroityny. Jedynie terapia łączona (1,5 g glukozaminy + 0,8 g chondroityny) wykazała istotny, korzystny wpływ na szerokość szpary stawowej w porównaniu do placebo. W tym samym badaniu nie stwierdzono jednak istotnej poprawy pod względem nasilenia</p>	<p>w porównaniu do grupy placebo.</p> <p>Nie odnotowano istotnych korzyści przy łącznym stosowaniu przez 2 miesiące kwasu hialuronowego (50 mg), glukozaminy (750 mg) i chondroityny (250 mg).</p> <p>RZS: 3 miesiące terapii glukozaminą (1,2 g), chondroityną (93 mg) i kwercetyną (45 mg) u 22 pacjentów nie wpływało korzystnie na nasilenie dolegliwości i skład mazi stawowej.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>dolegliwości w żadnej z grup w porównaniu do placebo. Brak efektów (WOMAC) w porównaniu do placebo odnotowano w także rocznym badaniu efektywności terapii glukozaminą (1,5 g) i chondroityną (1,2 g) na grupie 89 pacjentów. Takie same dawki nie były również skuteczniejsze od placebo w 3-miesięcznej próbie na 97 pacjentach.</p> <p>Dodanie do terapii diklofenakiem (100 mg/dzień) 1 g chlorowodorku glukozaminy i 1 g siarczanu chondroityny korzystnie wpłynęło na efektywność terapii (grupa interwencyjna: 45 pacjentek, grupa kontrolna: 45 pacjentek).</p> <p>Z kolei w badaniu na 60 pacjentach terapia wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi okazała się skuteczniejsza niż stosowanie połączenia glukozaminy i chondroityny odpowiednio w ilości 500 i 400 mg.</p> <p>RZS: 3-miesięczna terapia 1,5 mg glukozaminy nie wpłynęła na zmianę liczby bolesnych stawów, ale zmniejszyła ich obrzęk. Zmniejszeniu w porównaniu do placebo uległy natężenie bólu (VAS) oraz poziom metaloproteinazy-3.</p> <p>W odniesieniu do chondroityny w RZS pojawiło się jedno badanie na grupie 15 kobiet. Stosowały 1,5 g chondroityny dziennie, co przyniosło istotną poprawę w zakresie poprawy funkcji stawu, natężenia bólu, zapotrzebowania na iniekcje glikokortykosteroidów.</p>	
<p>Podsumowanie</p>	<p>Wyniki dotyczące roli glukozaminy i chondroityny w chorobie zwyrodnieniowej stawów są rozbieżne, część prac świadczy jednak o ich potencjale. Z uwagi na wysoką tolerancję i korzystny profil bezpieczeństwa mogą być zalecane w łagodnej i umiarkowanej postaci choroby, nie tylko w celu łagodzenia dolegliwości, ale i w celu zahamowania degradacji strukturalnej stawów, o czym świadczą badania z obrazowaniem rentgenowskim i MRI. Na podstawie wyników można wnioskować, że efekty terapeutyczne mogą pojawić się dopiero przy dłuższym okresie stosowania (co najmniej 4 tygodnie). Sugeruje się stosowanie surowców w dziennych dawkach wynoszących ok. 1,5 g glukozaminy oraz 0,8 – 1,2 g chondroityny. Zastosowanie surowców w RZS może przynosić korzyści, ale wymaga to dalszej weryfikacji (tylko 3 badania, niska liczebność prób).</p>	

4.5.2 Kwasy tłuszczowe omega-3: EPA, DHA

Tabela 20. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu wybranych baz danych dla kwasów tłuszczowych omega-3.

kryteria wyszukiwania w bazie danych PubMed	ilość rekordów	ilość rekordów wykluczonych na podstawie przeglądu abstraktów	rekordy uwzględnione w badaniu
osteoarthritis + omega-3 fatty acids /omega-6 fatty acids/PUFA/EPA/DHA: only clinical trials or randomized controlled trials (since 1992)	25	18 prac wykluczono: artykuły przeglądowe (1), inny obszar badań (6), badania in vitro lub na zwierzętach (10), projekt/program badania (1)	[226], [239], [289], [290], [291], [292], [293]
rheumatoid arthritis + omega-3 fatty acids /omega-6 fatty acids/PUFA/EPA/DHA: only clinical trials or randomized controlled trials (since 1992)	57	34 prace wykluczono: artykuły przeglądowe (1), inny obszar badań (31), badania in vitro lub na zwierzętach (1), projekt/program badania (1)	[292], [294], [295], [296], [297], [298], [299], [300], [301], [302], [303], [304], [305], [306], [307], [308], [309], [310], [311], [312], [313], [314], [315]

Tabela 20. przedstawia wykaz prac uzyskanych w wyniku przeglądu wybranych baz danych dla glukozaminy i chondroityny według przyjętych kryteriów. Z uwagi na dużą ilość badań oraz utrudniony dostęp do pełnych tekstów źródłowych starszych publikacji, kryteria wyszukiwania dotyczące kwasów tłuszczowych omega-3 zawężono w bazie danych PubMed do ostatnich 30 lat. Najczęściej wykorzystywanym w badaniach źródłem długołańcuchowych, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 okazał się tran, jednak pojawiły się również prace dotyczące innych surowców naturalnych, w tym owoców morza. Niepolarny ekstrakt lipidowy z nowozelandzkiego małża zielonowargowego *Perna canaliculus* bogaty w kwasy tłuszczowe omega-3 (1200 mg preparatu o całkowitej zawartości 5,2% EPA i 3,4% DHA, w tym 400 mg ekstraktu z małża) stosowano u pacjentów z ChZS (22 osoby) w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą. Grupa kontrolna w tym samym czasie przyjmowała olej rybi (1200 mg) standaryzowany na zawartość 18% EPA i 12% DHA (25 osób). Po 12 tygodniach terapii w grupie interwencyjnej wykazano statystycznie istotną poprawę zarówno objawów bólowych (VAS), jak i jakości życia (kwestionariusz oceny zdrowia). Poprawy takiej nie stwierdzono w przypadku grupy kontrolnej przyjmującej olej rybi, ponadto grupę tą charakteryzowała mniejsza tolerancja (2 osoby z tej grupy zrezygnowało z badania z uwagi na działania niepożądane – biegunkę, ból brzucha, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, 4 osoby zgłosiły dolegliwości żołądkowo-

jelitowe). Następnie grupa kontrolna zakończyła przyjmowanie oleju rybiego i rozpoczęła przyjmowanie ekstraktu z małża przez kolejne 12 tygodni. Zmiana terapii również prowadziła do redukcji dolegliwości bólowych. [289]

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie objęło 202 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego i regularnym bólem kolana. Pacjenci stosowali wysokie dawki tranu (15 ml dziennie; 4,5 g kwasów tłuszczowych omega-3) lub niskie dawki tranu (15 ml dziennie mieszanki tranu i oleju słonecznikowego w proporcji 1:9; 0,45 g kwasów tłuszczowych omega-3) 15 ml/dzień. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były wskaźnik WOMAC oraz zmiana objętości chrząstki po 24 miesiącach. Drugorzędowe wyniki obejmowały podskalę sprawności czynnościowej WOMAC, ocenę jakości życia, ilość stosowanych leków przeciwbólowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz ocenę zmian w szpiku kostnym. Okazało się, że w grupie otrzymującej mniejszą dawkę tranu po 2 latach odnotowano większą poprawę w podskali bólu i sprawności WOMAC w porównaniu z grupą o wysokiej dawce, podczas gdy różnice między grupami po 1 roku nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie było różnicy między dwiema grupami w utracie objętości chrząstki po 2 latach. W przypadku innych drugorzędowych punktów końcowych nie było różnicy między obiema grupami po 2 latach. Według autorów u osób z objawową chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego nie zaobserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania wysokiej dawki oleju rybiego w porównaniu z niską dawką oleju rybiego. [290]

W wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu 202 uczestników z Australii z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej wysoką (4,5 g EPA i DHA) lub niską dawkę (0,45 g EPA i DHA) tranu codziennie przez 2 lata. Gęstość mineralną kości u pacjentów oceniano na początku i po 2 latach za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej. 2-letnia suplementacja olejem rybnym z kwasami omega-3 w badanych ilościach nie wpływała istotnie na utratę masy kostnej u mężczyzn i kobiet z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. [291]

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie w grupach równoległych, w którym wzięło udział pięćdziesięciu dorosłych z łagodnym bólem kolana, uczęszczających do Kliniki Ortopedycznej Fukushima w Japonii, miało na celu ocenę efektywności terapeutycznej oleju z kryła. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do otrzymywania 2 g dziennie oleju z kryła lub identycznego placebo przez 30 dni. Badanie

ukończyło 45 osób. Pierwszorzędowym wynikiem była poprawa subiektywnych objawów bólu stawu kolanowego, ocenianych za pomocą kwestionariusza *Japanese Knee Osteoarthritis Measure* i punktacji *Japanese Orthopaedic Association*. Drugorzędowe wyniki obejmowały parametry biochemiczne krwi i moczu. Zarówno w grupie interwencyjnej jak i placebo odnotowano istotną poprawę w wynikach kwestionariusza *Japanese Knee Osteoarthritis Measure* i punktacji *Japanese Orthopaedic Association*. Olej z kryła znacząco łagodził ból kolana w spoczynku ($p < 0,001$), w pozycji stojącej ($p < 0,001$) oraz zakres ruchu prawego i lewego kolana ($p = 0,011$) w porównaniu z placebo. Podawanie oleju z kryła podniosło współczynnik EPA w surowicy krwi. [292]

W podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo próbie 25 871 dorosłych Amerykanów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej witaminę D lub kwasy tłuszczowe omega-3. Każda terapia była kontrolowana placebo. Zidentyfikowano podgrupę z przewlekłym bólem kolana przed randomizacją i oceniono ból kolana na początku badania i corocznie podczas obserwacji za pomocą wskaźnika WOMAC. 1398 uczestników odesłało co najmniej jeden kwestionariusz dotyczący bólu kolana. Ból według WOMAC nie różnił się między grupą interwencyjną a grupą placebo dla witaminy D, analogiczne wyniki uzyskano dla kwasów omega-3. [293]

32 pacjentów z aktywnym RZS zostało włączonych do podwójnie ślepego, randomizowanego badania polegającego na przyjmowaniu kwasów tłuszczowych omega-3 (3,6 g dziennie) lub placebo przez 12 tygodni. Stężenie IL-1 β w osoczu uległo istotnemu obniżeniu po 12 tygodniach terapii olejem rybim ($p < 0,03$), podczas gdy zmiana w grupie placebo nie była znacząca. Aktywność TNF- α w osoczu nie zmieniła się istotnie ($p = 0,167$). Stan kliniczny pacjentów poprawił się w grupie interwencyjnej, ale nie w grupie placebo, co oceniono na podstawie wskaźnika stawowego Ritchiego ($p < 0,02$). Autorzy uznali, że suplementacja diety kwasami tłuszczowymi omega-3 powoduje znaczne obniżenie poziomu IL-1 beta w osoczu u pacjentów z RZS. [294]

Kolejne wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie ślepe badanie prowadzone w Danii ukończyło 51 pacjentów z czynnym RZS. Zostali oni przydzieleni do dwóch grup. Grupa interwencyjna stosowała przez 3 miesiące 3,6 g wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 dziennie (w tym 2 g EPA i 1,2 g DHA), grupa kontrolna otrzymywała placebo. Terapia pozwoliła na znaczącą poprawę sztywności porannej i tkliwości stawów. Nie stwierdzono istotnego wpływu na pozostałe mierzone parametry

kliniczne: natężenie bólu według VAS, siłę ucisku, codzienną aktywność fizyczną (*The Stanford Health Assessment Questionnaire*) i obrzęk stawów. Pacjenci nie zgłaszali poważnych skutków ubocznych. [295]

W kontrolowanym, podwójnie ślepych badaniu klinicznym określono wpływ przyjmowania kwasów tłuszczowych omega-3 w monoterapii bądź z naproksenem u 67 pacjentów z aktywnym RZS. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do 3 grup, przyjmując:

grupa I) placebo kwasów tłuszczowych omega-3 przez 16 tygodni i naproksen (750 mg/dzień) przez 10 tygodni, dawkę naproksenu po 10 tygodniach zredukowano stopniowo, aż do całkowitej eliminacji, od 14 do 16 tygodnia nie przyjmowano naproksenu;

grupa II) kwasy tłuszczowe omega-3 (3,8 g kwasu eikozapentaenowego oraz 2,0 g kwasu dokozaheksaenowego) i naproksen (750 mg) codziennie przez 16 tygodni;

grupa III) kwasy tłuszczowe omega-3 (3,8 g kwasu eikozapentaenowego oraz 2,0 g kwasu dokozaheksaenowego) codziennie przez 16 tygodni oraz naproksen (750 mg/dzień) przez 10 tygodni, dawkę naproksenu po 10 tygodniach zredukowano stopniowo, aż do całkowitej eliminacji, od 14 do 16 tygodnia nie przyjmowano naproksenu.

Po zakończeniu terapii pacjenci w grupie II zgłaszali krótszy czas trwania sztywności porannej, charakteryzował ich również lepszy stan ogólny według samooceny i oceny lekarza. W grupach I i III nastąpiło znaczne pogorszenie większości mierzonych zmiennych. Jednak w odniesieniu do czasu trwania sztywności porannej pogorszenie było znacznie mniej wyraźne w grupie III niż w I. Te efekty można przypisać obecności kwasów tłuszczowych omega-3 w diecie. [296]

Terapię niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi prowadzoną u 64 pacjentów z RZS uzupełniono odpowiednio o kwasy omega-3 (1710 mg EPA i 1140 mg DHA) lub placebo. Leczenie trwało 12 miesięcy, po upływie których jeszcze przez 3 miesiące w dwóch grupach stosowano placebo. Pacjentów poinstruowano, aby stopniowo zmniejszali dawkę NLPZ, jeżeli nie powoduje to nasilenia dolegliwości. Od 3 miesiąca terapii odnotowano istotne zmniejszenie ilości przyjmowanych NLPZ u pacjentów z grupy interwencyjnej w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio do 71,1 % i 89,7%). Efekt ten osiągnął maksimum w 12 miesiącu (odpowiednio do 40,6 % i 84,1%) i utrzymywał się do 15 miesiąca (odpowiednio 44,7 % i 85,8 %). [297]

Zbadano długofalowe skutki suplementacji kwasami tłuszczowymi omega-3 u pacjentów z aktywnym RZS. 90 pacjentów zostało włączonych do 12-miesięcznego, randomizowanego badania z podwójnie ślełą próbą, porównującego codzienną suplementację 2,6 g omega-3 lub 1,3 g omega 3 i 3 g oleju z oliwek lub 6 g oliwy. Istotną poprawę w ogólnej ocenie pacjenta oraz w ocenie bólu przez lekarza zaobserwowano tylko u osób przyjmujących kwasy omega-3 w dawce 2,6 g/dobę. Odsetki pacjentów, u których nastąpiła poprawa, oraz tych, którzy byli w stanie zmniejszyć dawkę przyjmowanych jednocześnie leków przeciwreumatycznych były istotnie większe w grupie z większą dawką kwasów omega-3. [298]

W wieloośrodkowym, randomizowanym i podwójnie ślełym badaniu oceniano wpływ wdrożenia do terapii wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3. Do badania włączono 51 pacjentów z czynnym RZS z 3 duńskich szpitalnych oddziałów reumatologicznych. Przez 12 tygodni stosowali 3,6 g kwasów omega-3 lub placebo. Niewielka, ale znacząca poprawa dotyczyła sztywności porannej, tkliwości stawów i poziomu CRP. Nie odnotowano żadnych poważnych skutków ubocznych. [299]

W 1995 r. podjęto próbę ustalenia czy stosowanie tranu pozwoli na odstawienie NLPZ u pacjentów z RZS. 66 pacjentów wzięło udział w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, prospektywnym badaniu polegającym na wdrożeniu tranu do terapii diklofenakiem (75 mg 2 razy dziennie). Pacjenci przyjmowali albo 130 mg/kg/dzień kwasów tłuszczowych omega-3 albo placebo (olej kukurydziany). Diklofenak zastąpiono placebo w 18. lub 22. tygodniu, przy czym w dalszym stopniu przez 8 tygodni stosowano tran (do 26. lub 30. tygodnia). Poziomy IL-1 β , IL-2, IL-6 i IL-8 oraz TNF- α w surowicy mierzono za pomocą testu immunoenzymatycznego na początku i w trakcie badania. W grupie przyjmującej tran wystąpiło istotne obniżenie w stosunku do wartości wyjściowej: liczby tkliwych stawów, czasu trwania sztywności porannej, punktacji lekarza i pacjenta dotyczącej ogólnej aktywności choroby oraz wskaźnik bólu określany przez lekarza. U pacjentów przyjmujących placebo parametry kliniczne nie poprawiły się w stosunku do wartości wyjściowych. Zmniejszenie liczby tkliwych stawów pozostawało znaczące nawet 8 tygodni po odstawieniu diklofenaku u pacjentów przyjmujących tran. Odnotowano również znaczący spadek poziomu IL-1 β w stosunku do wartości wyjściowej w grupie stosującej tran, pozostałe parametry utrzymywały się na porównywalnym poziomie w dwóch grupach. [300]

Grupę 23 dzieci z rozpoznaniem przewlekłego młodzieńczego zapalenia stawów podzielono metodą liczb losowych na dwie grupy. Pierwsza grupa otrzymywała oprócz leczenia ibuprofenem dietę o zwiększonej zawartości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3. Druga grupa służyła jako kontrola. W pierwszej grupie (13 pacjentów, średnia wieku 11 lat) w ciągu pięciu miesięcy leczenia pierwotne spożycie ibuprofenu spadło o 17,3% (ze średniej wartości 28,4 mg/kg/dobę do 23,4 mg/kg/dobę), natomiast w grupie kontrolnej (10 dzieci, średnia wieku 9,1 lat) nastąpił spadek o 6,5% (ze średniej 23,7 mg/kg/dzień do 22,7 mg/kg/dzień). Różnicę tą określono jako istotną statystycznie ($p = 0,03$). [301]

Określono skuteczność kwasów tłuszczowych omega-3 w terapii RZS. 50 pacjentów, u których spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie było niskie, stosowało przez 15 tygodni tran (40 mg/kg masy ciała) zawierający 60 % kwasów tłuszczowych omega-3 lub placebo. Analiza 9 zmiennych klinicznych wykazała istotną różnicę ($p < 0,02$) pomiędzy grupą kontrolną i leczoną. 5 osób w grupie leczonej i 3 w grupie kontrolnej spełniło kryteria 20% poprawy według American College of Rheumatology. Suplementacja diety spowodowała znaczny wzrost zawartości EPA w osoczu oraz w monocytach u pacjentów z grupy interwencyjnej. [302]

W podwójnie ślepych, kontrolowanym placebo badaniu oceniono wpływ wdrożenia preparatu z kwasami omega-3 (1400 mg EPA i 211 mg DHA dziennie) na przebieg RZS. Z 66 włączonych pacjentów 55 ukończyło 4-miesięczne badanie. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana liczby tkliwych stawów po 2 i 4 miesiącach. Inne zmienne kliniczne obejmowały liczbę obrzękniętych stawów, wizualne analogowe skale bólu i aktywności choroby, siłę chwytu, ocenę sprawności funkcjonalnej i sztywności porannej. Parametry biochemiczne obejmowały stężenia w osoczu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Nie odnotowano istotnej zmiany w liczbie tkliwych stawów i w innych parametrach klinicznych w stosunku do grupy placebo. U pacjentów z grupy interwencyjnej nastąpił znaczny wzrost stężenia EPA i DHA w surowicy. [303]

Kolejne badanie dotyczące wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 na przebieg RZS dotyczyło 60 osób. Pacjentów losowo przydzielono do grupy stosującej dietę o niskiej zawartości kwasów omega-6 oraz tran, grupy o niskiej zawartości kwasów omega-6 oraz placebo oraz grupy, w której nie wprowadzono żadnej diety i interwencji. Po 18 tygodniach w grupie stosującej tran stwierdzono znaczne obniżenie poziomu kwasu linolowego, CRP

i rozpuszczalnego receptora p55 czynnika martwicy nowotworu sTNF-R p55, a także znaczne podwyższenie poziomu EPA i DHA w porównaniu z wartościami bazowymi. Nie było istotnych różnic w miernikach efektywności klinicznej między trzema grupami. W 24. tygodniu nastąpiło znaczne zmniejszenie stężenia IL-6 i TNF- α w grupach otrzymujących tran i placebo. [304]

43 osoby z RZS zostało przydzielonych do jednej z trzech grup: grupa I otrzymywała placebo (olej sojowy), grupa II otrzymywała kwasy tłuszczowe omega-3 z tranu (3 g dziennie), a grupa III otrzymywała zarówno kwasy tłuszczowe omega-3 (3 g dziennie) jak i 9,6 ml oliwy. Stwierdzono statystycznie istotną poprawę w grupach stosujących kwasy omega-3 w stosunku do grupy placebo w zakresie natężenia bólu stawów oraz siły uścisku prawej i lewej ręki po 12 i 24 tygodniach, a także czasu trwania sztywności porannej oraz wskaźnika Ritchiego po 24 tygodniach. Po interwencji pacjenci stosujący kwasy omega-3 stwierdzali poprawę w zakresie codziennych czynności: schylania się oraz wsiadania i wysiadania z samochodu. Grupa stosująca oliwę wykazała dodatkową poprawę w stosunku do grupy placebo w zakresie czasu trwania sztywności porannej po 12 tygodniach, ogólnej oceny pacjenta po 12 i 24 tygodniach, zdolności do włączania i wyłączania kranów po 24 tygodniach oraz TNF- α po 24 tygodniach. [305]

Oceniono wpływ tranu na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z wczesnym RZS. 18 osób stosowało tran przez 3 lata w dawce umożliwiającej osiągnięcie poziomu EPA przekraczającego 5% całkowitej ilości kwasów tłuszczowych w surowicy krwi, 13 osób nie zdecydowało się na suplementację. Po 3 latach znacząco zmalała zawartość kwasu arachidonowego (o 30 % w płytkach krwi, o 40 % w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej), poziom tromboksanu B2 w surowicy (o 35%) oraz poziom prostaglandyny E2 stymulowanej lipopolisacharydami (o 41%). W grupie interwencyjnej ilość stosowanych NLPZ zmniejszyła się o 75% w stosunku do wartości wyjściowych, podczas gdy w grupie bez interwencji zmniejszenie tej ilości wyniosło 37%. [306]

Dwuośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie z randomizacją trwało 9 miesięcy. 97 pacjentów z RZS zostało losowo przydzielonych do przyjmowania 10 g oleju z wątroby dorsza zawierającego 2,2 g kwasów tłuszczowych omega-3 lub placebo. Po 12 tygodniach pacjentów poinstruowano, aby stopniowo zmniejszali, a jeśli to możliwe, zaprzestali przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Główną miarą wyniku

było względne zmniejszenie dziennego zapotrzebowania na niesteroidowe leki przeciwzapalne o > 30% po 9 miesiącach. Badanie ukończyło 58 pacjentów (60%). 19 z 49 pacjentów w grupie oleju z wątroby dorsza i 5 z 48 pacjentów w grupie placebo było w stanie zmniejszyć dzienne zapotrzebowanie na niesteroidowe leki przeciwzapalne o > 30% ($p = 0,002$). Nie zaobserwowano różnic między grupami w klinicznych parametrach aktywności choroby ani w obserwowanych działaniach niepożądanych. [307]

Do badania włączono pacjentów z RZS, u których wdrożono leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (metotreksat/ hydroksychlorochina/sulfasalazyna). Zalecono im stosowanie tranu zawierającego EPA (2,7 g dziennie) i DHA (1,8 g dziennie) lub preparat porównawczy o mniejszej zawartości kwasów omega-3 (0,27 g EPA i 0,18 g DHA dziennie). Próbkę krwi uzyskano bezpośrednio przed i godzinę po przyjęciu 1 g paracetamolu. Paracetamol hamował syntezę COX-1 i COX-2 co najmniej dwukrotnie skuteczniej w grupie stosującej większą dawkę kwasów tłuszczowych omega-3, w porównaniu do grupy przyjmującej niższe ilości EPA i DHA. [308]

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym pacjenci (RZS, łuszczykowe zapalenie stawów) zostali losowo przydzieleni do 12-tygodniowego leczenia w jednej z czterech grup stosujących codziennie:

grupa I: 3 g długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3,

grupa II: 31,5 g kwasu γ -linolenowego,

grupa III: 1,6 g długołańcuchowych kwasów omega-3 oraz 1,8 g kwasu γ -linolenowego;

grupa IV: 3 g oliwy z oliwek.

Badanie ukończyło 47 chorych. Istotny spadek wyniku punktacji DAS28 stwierdzono w grupie I, grupie II i grupie VI. Wynik VAS uległ istotnemu obniżeniu w grupie I i grupie II. Poziomy przyjmowanych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych wzrastały w lipidach osocza, estrach cholesterolu i błonach erytrocytów proporcjonalnie do dawki, co wskazuje na wysoką biodostępność. Przyjmowanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3 lub kwasu γ -linolenowego (3 g dziennie) skutkowało zwiększeniem wbudowywania prekursorów eikozanoidów (EPA, DHA, kwasu dihomo- γ -linolenowego) do lipidów osocza i błon komórkowych. Te zmiany w dystrybucji kwasów tłuszczowych wskazują na zmniejszenie wytwarzania eikozanoidów zapalnych z kwasu arachidonowego. Ponadto, przyjmowanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3 poprawiało czynniki

ryzyka sercowo-naczyniowego: stosunek kwasu arachidonowego do EPA oraz stosunek sumy EPA i DHA do całkowitej zawartości kwasów tłuszczowych w błonach erytrocytów. [309]

Ponownie zbadano skuteczność EPA i DHA w terapii RZS. Pacjenci z RZS zostali losowo przydzieleni do dwóch grup w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wielośrodkiem badaniu równoległym. 109 pacjentów otrzymywało przez 16 tygodni jako dodatek do standardowego leczenia przeciwzapalnego 2,09 g EPA i 1,17 g DHA dziennie lub olej słonecznikowy. 81 pacjentów ukończyło badanie, nie zgłoszono działań niepożądanych. W grupie stosującej kwasy omega-3 zaobserwowano znaczny wzrost ich poziomów w erytrocytach w porównaniu z grupą placebo, obniżeniu uległ z kolei poziom wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6. W grupie interwencyjnej nie wykazano istotnej zmiany w zapotrzebowaniu na niesteroidowe leki przeciwzapalne i objawy kliniczne RZS w porównaniu do grupy kontrolnej (czas trwania sztywności porannej, ogólna ocena lekarza, ogólna ocena pacjenta, kwestionariusz oceny zdrowia, skala natężenia bólu), jednak w podgrupę pacjentów o masie ciała większej niż 55 kg odnotowano zmniejszenie zapotrzebowania na NLPZ. [310]

Pacjenci z RZS trwającym krócej niż rok, do terapii których nie włączono dotychczas LMPCH, zostali przydzieleni losowo do grupy stosującej codziennie wysoką (grupa interwencyjna: 5,5 g EPA i DHA) lub niską dawkę (grupa kontrolna: 0,4 g EPA i DHA) kwasów omega-3. Wszyscy chorzy otrzymywali metotreksat, sulfasalazynę i hydroksychlorochinę, a ich dawki dostosowywano do aktywności choroby i tolerancji pacjenta. Głównym punktem końcowym było niepowodzenie terapii potrójnej lekami modyfikującymi przebieg choroby zdefiniowanej jako progresja do leflunomidu zgodnie z algorytmem leczenia farmakologicznego przedstawionego przez autorów. Po 52 tygodniach terapii 10,5% (9/86) pacjentów w grupie interwencyjnej i 32,1% (17/53) pacjentów w grupie kontrolnej rozpoczęło leczenie leflunomidem. Odsetek pierwszej remisji American College of Rheumatology był istotnie większy w grupie interwencyjnej w porównaniu z grupą kontrolną. Aktywność choroby mierzona za pomocą DAS28 zmniejszyła się w obu grupach, ale nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami. Analogiczne ustalenia dotyczyły kwestionariusza oceny zdrowia. [311]

60 pacjentów z aktywnym RZS włączono do 12-tygodniowego, podwójnie ślepego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania. Pacjenci w obu grupach kontynuowali

dotychczasowe leczenie (5 mg prednizonu dwa razy dziennie, 200 mg hydroksychlorochiny dziennie i 0,2 mg/kg metotreksatu na tydzień). Ponadto wszyscy pacjenci w obu grupach stosowali ten sam niesteroidowy lek przeciwzapalny (25 mg indometacyny trzy razy dziennie). W grupie interwencyjnej wdrożono kwasy omega-3 w dziennej dawce 1,8 g EPA i 2,1 g DHA. 49 pacjentów ukończyło badanie. Pod koniec badania sztywność poranna zmniejszyła się średnio w grupie interwencyjnej z 128 minut do 40 minut; średnia liczba tkliwych stawów zmniejszyła się z 21 do 5; liczba opuchniętych stawów spadła z 10 do 3; średnie OB spadło z 39 do 16 mm/h; a ogólna ocena choroby przez pacjenta i lekarza wykazała znaczne zmniejszenie bólu. Stosowanie leków przeciwbólowych zmniejszyło się w grupie omega-3 z 25 pacjentów na początku badania do 7 pod koniec badania (72%). [312]

Kolejne 12-tygodniowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie na grupie 60 pacjentów z aktywnym RZS dotyczyło porównania terapii uzupełnionej o tran (5 g tranu, w tym 1,5 g DHA i 1 g EPA, grupa I) lub olej z wiesiołka (grupa II, 20 osób). Grupa kontrolna (grupa III, 20 osób) nie stosowała uzupełnienia dotychczasowej terapii. Ocena aktywności choroby (wynik DAS 28), liczba tkliwych stawów i wynik VAS zmniejszyły się istotnie w grupach I i II ($p < 0,001$). [313]

W podwójnie ślepych badaniu 38 pacjentów z RZS przydzielono do spożywania pokarmów wzbogaconych olejem z mikroalg (co odpowiadało dziennej dawce DHA równej 2,1 g) lub olejem słonecznikowym (placebo) przez 10 tygodni, utrzymując dotychczasowo stosowane terapie w całym okresie badania. W grupie interwencyjnej, w przeciwieństwie do placebo, zaobserwowano zmniejszenie liczby tkliwych i opuchniętych stawów (z $13,9 \pm 7,4$ do $9,9 \pm 7,0$; $p = 0,010$). Zmniejszenie wyniku DAS28 nie było istotne statystycznie w porównaniu do grupy placebo. W grupie placebo odnotowano wzrost zawartości kwasu linolowego i kwasu arachidonowego w lipidach erytrocytów. Z kolei w grupie interwencyjnej w lipidach erytrocytów podwoiła się ilość DHA, a proporcja kwasu arachidonowego do EPA i DHA znacznie spadła. Produkcja prozapalnych eikozanoidów pochodzących z kwasu arachidonowego uległa zmniejszeniu w stosunku do przeciwzapalnych mediatorów lipidowych pochodzących z DHA i EPA. [314]

Oceniono wpływ kwasów omega-3 na agregację płytek krwi u osób z RZS. W randomizowanym badaniu 60 pacjentów podzielono na 3 grupy: grupę I, w której stosowano dziennie 5 g tranu (w tym 1,0 g EPA i 1,5 g DHA), grupę II, w której stosowano

codziennie tran (2 g, w tym 0,4 g EPA i 0,6 g DHA) łącznie z olejem z wiesiołka (2,6 g) oraz grupę III, w której nie stosowano ani tranu, ani oleju z wiesiołka (grupa kontrolna). Pacjenci stosujący wyłącznie tran mieli istotnie niższą wartość stosunku adenozynodifosforanu do peptydu aktywującego receptor trombiny w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast nie było statystycznie istotnej różnicy w wartościach innych parametrów laboratoryjnych związanych z krzepliwością krwi między grupami. Według autorów podawanie tranu może zmniejszyć agregację płytek krwi u osób z RZS. [315] W Tabeli 21. przedstawiono podsumowanie zebranych informacji dotyczących kwasów omega-3.

Tabela 21. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących kwasów omega-3.

Ilość rekordów		Ilość analizowanych prac po selekcji	
przed selekcją	po selekcji	Analiza skuteczności surowca	Analiza skuteczności preparatu złożonego, w skład którego wchodzi surowiec
82	29	29	0
Wyniki/Wnioski		<p>zwyrodnienie stawu kolanowego/biodrowego: W badaniu prowadzonym na podstawie kwestionariusza (1398 osób) nie stwierdzono, żeby kwasy omega-3 lub witamina D były skuteczne w łagodzeniu dolegliwości bólowych kolana. W grupie 202 pacjentów porównano terapię wysoką (4,5 g omega-3) i niską (0,5 g omega-3) dawką tranu. Pod względem natężenia bólu i sprawności czynnościowej (WOMAC) większą poprawę uzyskano w grupie stosującej niższą dawkę. Nie było różnicy między dwoma grupami w utracie objętości chrząstki po 2 latach. W innej próbie suplementacja w takich ilościach nie wpływała na utratę masy kostnej. 2 g oleju z kryła stosowane przez 30 dni w badaniu z udziałem 50 osób z bólem kolana znacząco łagodziło ból kolana i zwiększało ruchomość według subiektywnej oceny. Odnotowano złagodzenie dolegliwości po zastosowaniu 1,2 g preparatu z ekstraktem z małża <i>Perna canaliculus</i> (5,2% EPA, 3,4% DHA) w porównaniu do 1,2 g oleju rybiego (18% EPA i 12% DHA).</p> <p>RZS: 4-miesięczne badanie, które ukończyło 55 osób, nie wykazało skuteczności 1,4 g EPA i 0,2 g DHA przyjmowanych codziennie. W badaniu na 60 osobach spożywanie tranu przez 18 tygodni nie spowodowało zmniejszenia nasilenia objawów, ale istotnie zredukowało poziomy kwasu linolowego, CRP i rozpuszczalnego receptora p55 czynnika martwicy nowotworu sTNF-R p-55. W badaniu z udziałem 90 pacjentów okazało się, że dawka kwasów omega-3 jest istotna – efekty rocznej terapii (zmniejszenie nasilenia dolegliwości, zmniejszenie przyjmowanych NLPZ) widoczne były tylko dla 2,3 g omega-3 dziennie, dawka 1,3 g nie była skuteczna. W badaniu na grupie 32 pacjentów suplementacja diety olejem z kryła (3,6 g omega-3 dziennie) spowodowała istotne zmniejszenie IL-6 (brak wpływu na TNF-α) w porównaniu do placebo po 3 miesiącach. Zmniejszeniu uległo również nasilenie dolegliwości. Ta sama dawka omega-3 w dwóch próbach (łącznie 102 pacjentów) pozwoliła na zmniejszenie szywności porannej i tkliwości stawów, ale nie wpływała istotnie na natężenie bólu, siłę uścisku, codzienną aktywność czy obrzęk. U 50 pacjentów oceniono skuteczność wzbogacenia diety w omega-3. Przez 15 tygodni stosowano tran (40 mg/kg masy ciała, 60% omega-3) lub placebo. Odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia dolegliwości.</p>	

Wdrożenie kwasów omega-3 do terapii naproksenem nie wpływało znacząco na efektywność terapii, jednak po zaprzestaniu leczenia w mniejszym stopniu obserwowano pogorszenie objawów w postaci sztywności porannej. W badaniu z udziałem 64 pacjentów wdrożenie do terapii kwasów omega-3 (1,71 g EPA i 1,14 g DHA) na rok pozwoliło na zmniejszenie stosowanych dawek NLPZ. Pierwsze efekty widoczne były po 3 miesiącach, w największym stopniu uwidoczniły się po 12 miesiącach i utrzymywały się jeszcze 3 miesiące po zaprzestaniu suplementacji.

130 mg/kg masy ciała omega-3 stosowane z diklofenakiem (150 mg dziennie) pozwoliło na istotne obniżenie liczby tkliwych stawów, czasu trwania sztywności porannej, aktywności choroby i natężenia bólu w porównaniu do placebo. Zmniejszona liczba tkliwych stawów utrzymywała się nawet 2 miesiące po odstawieniu diklofenaku. Odnotowano również spadek IL-1 β .

2,2 g kwasów omega-3 po 9 miesiącach umożliwiło zmniejszenie ilości przyjmowanych NLPZ w badaniu z udziałem 97 pacjentów.

3 g kwasów omega-3 stosowane przez pół roku istotnie poprawiło natężenie bólu, siłę uścisku, czas trwania sztywności porannej.

W niewielkiej próbie z udziałem 31 pacjentów stwierdzono, że stężenie EPA utrzymywane przez 3 lata na poziomie >5% wszystkich kwasów tłuszczowych nie tylko pozwoliło na redukcję przyjmowanych NLPZ, ale i spowodowało obniżenie kwasu arachidonowego, tromboksanu B2 i prostaglandyny E2.

Paracetamol hamował syntezę COX-1 oraz COX-2 co najmniej dwukrotnie skuteczniej w grupie stosującej większą dawkę kwasów tłuszczowych omega-3 (2,7 g EPA, 1,8 g DHA), w porównaniu do grupy przyjmującej niższe ilości EPA i DHA (0,27 g i 0,8 g).

Poziomy przyjmowanych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych wzrastały w lipidach osocza, estrach cholesterolu i błonach erytrocytów proporcjonalnie do dawki, co wskazuje na wysoką biodostępność. Ponadto, przyjmowanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3 poprawiało czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zmniejszało wytwarzania eikozanoidów zapalnych z kwasu arachidonowego.

Po wdrożeniu z metotreksatem, sulfasalazyną i hydroksochlorochiną kwasów omega-3 na rok obserwowano częstszą remisję oraz więcej pacjentów z powodzeniem terapii (brak konieczności wdrażania leflunomidu) w badaniu na grupie 139 pacjentów.

1,8 g EPA i 2,1 g DHA poprawiało efektywność terapii 10 mg dziennie prednizonu, 200 mg chydroksychlorochiny i 75 mg indometacyny dziennie oraz 0,2 mg/kg mc. metotreksatu tygodniowo (49 pacjentów ukończyło 3-miesięczne badanie).

Wdrożenie na 3 miesiące 1,5 g DHA i 1 g EPA do standardowej terapii istotnie zmniejszyło aktywność choroby, w tym liczbę tkliwych stawów i natężenie bólu. Zmniejszenie liczby tkliwych i opuchniętych stawów odnotowano również w 10-tygodniowej próbie na 38 pacjentach. Dawka DHA wynosiła 2,1 g.

Podawanie tranu może zmniejszać agregację płytek krwi u osób z RZS.

Przewlekłe młodzieńcze zapalenie stawów: w badaniu na grupie 23 dzieci (średnio 10-letnich) po pięciu miesiącach diety bogatej w omega-3 odnotowano istotne zmniejszenie ilości przyjmowanego ibuprofenu w stosunku do placebo.

Podsumowanie	<p>Dostępne wyniki nie uzasadniają stosowania w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów kwasów omega-3. Suplementacja w te kwasy tłuszczowe wydaje się być jednak korzystna w przypadku RZS. Dla tej jednostki chorobowej pojawiło się znacznie więcej doniesień naukowych, co wynika prawdopodobnie z przeciwzapalnych właściwości EPA i DHA. Już dawki 2-3 g kwasów omega-3 dawały korzystne efekty, zarówno w monoterapii, jak i wdrażane do standardowego leczenia. Zaleca się dłuższą suplementację, efekty mogą być widoczne dopiero po 3 miesiącach przyjmowania surowców. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych. Ograniczeniem terapii jest nieprzyjemny zapach i smak preparatów bogatych w kwasy omega-3 (tran, ekstrakty z małża), które powinny być stosowane w stosunkowo dużej ilości (kilka gramów dziennie).</p>
---------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4.5.3 Witamina D₃

Tabela 22. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu bazy danych dla kwasów witaminy D₃.

kryteria wyszukiwania w bazie danych PubMed	ilość rekordów	ilość rekordów wykluczonych na podstawie przeglądu abstraktów*	rekordy uwzględnione w badaniu
osteoarthritis + vitamin D/vitamin D3: only clinical trials or randomized controlled trials (since 1992)	43	31 prac wykluczono: inny obszar badań 30 (w tym 1 badanie dotyczące ergokalcylferolu), protokół badania (1)	[102], [245], [293], [316], [317], [318], [319], [320], [321], [322], [323], [324]
rheumatoid arthritis + vitamin D/vitamin D3: only clinical trials or randomized controlled trials (since 1992)	50	36 prac wykluczono: inny obszar badań (w tym 2 badania dotyczące ergokalcylferolu)	[325], [326], [327], [328], [329], [330], [331], [332], [333], [334], [335], [336], [337], [338]

Tabela 22. przedstawia wykaz prac uzyskanych w wyniku przeglądu wybranych baz danych dla witaminy D₃ według przyjętych kryteriów. Wpływ witaminy D na narząd ruchu był przedmiotem licznych badań. Podjęto między innymi próbę ustalenia, czy suplementacja witaminą D₃ zmniejsza objawy i strukturalną progresję choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Dwuletnie, randomizowane, kontrolowane placebo badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby objęło 146 osób z objawową chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Uczestnicy zostali przydzieleni do grupy otrzymującej placebo lub cholekalcyferol (2000 IU dziennie z eskalacją dawki w celu osiągnięcia co najmniej 36 ng witaminy w ml surowicy). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były nasilenie bólu kolana (ból WOMAC: 0 – 20, gdzie punktacja równa 20 oznaczała ból o ekstremalnym nasileniu) oraz utrata objętości chrząstki mierzona za pomocą MR. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały sprawność fizyczną, funkcję kolana (WOMAC: 0 - 68, gdzie punktacja równa 68 oznaczała skrajne ograniczenie funkcji), grubość chrząstki, zmiany w szpiku kostnym i radiograficzną szerokość szczeliny stawowej. Stosowanie witaminy D₃ przez 2 lata w dawce wystarczającej do podniesienia jej poziomu w osoczu do 36 ng/ml, w porównaniu z placebo, nie zmniejszyło natężenia bólu kolana ani nie wpłynęło istotnie na utratę objętości chrząstki u pacjentów z objawową chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. [316]

Do kolejnego randomizowanego badania włączono 107 osób z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego oraz z niedoborem witaminy D (≤ 50 nmol/l). Otrzymywali oni witaminę D₃ (60 000 IU dziennie przez 10 dni, a następnie 60 000 IU raz w miesiącu przez 12 miesięcy) lub placebo. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była zmiana natężenia bólu i funkcji według VAS i WOMAC. Po 12 miesiącach ból kolana zmniejszył się w grupie stosującej witaminę D₃, podczas gdy zwiększył się w grupie placebo. Podobnie poprawie uległa punktacja dotycząca funkcji kolana. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy stwierdzili, że istnieje niewielka, ale statystycznie istotna korzyść kliniczna z leczenia witaminą D₃ u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. [317]

Oceniono wpływ przyjmowania witaminy D₃ na ból kolana i objętość chrząstki stawu kolanowego u pacjentów z objawową ChZS i niskim poziomem 25-hydroksywitaminy D w surowicy krwi (12,5-60 nmol/L). Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzono w Australii. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do comiesięcznego leczenia doustną witaminą D₃ (50 000 IU; 209 pacjentów) lub identycznym placebo (204 pacjentów) przez 2 lata. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były zmiana objętości chrząstki piszczelowej (oceniana za pomocą obrazowania MR) oraz zmiana wyniku oceny bólu według WOMAC (0 – 500, gdzie 500 określa ekstremalny ból) od stanu wyjściowego do ostatniego miesiąca badania. Drugorzędowymi punktami końcowymi były ubytki chrząstki i uszkodzenia szpiku kostnego (oceniane za pomocą MR). 340 uczestników ukończyło badanie. Nie odnotowano istotnych różnic w zmianie objętości chrząstki piszczelowej ani w skali bólu WOMAC. Nie stwierdzono także znaczącej poprawy pod względem uszkodzeń chrząstki piszczelowo-udowej lub szpiku kostnego piszczelowo-udowego. [318]

Badanie VIDEO było randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym w pięciu publicznych szpitalach w UK. 474 uczestników zostało losowo przydzielonych do otrzymywania codziennie 800 IU cholekalcyferolu lub placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym była progresja radiologiczna choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego w przyśrodkowym przedziale stawu kolanowego wskazującego, mierzona za pomocą wskaźnika JSN (mm/ rok) w ciągu trzech lat. Drugorzędowe wyniki obejmowały ból, funkcję i sztywność według kwestionariusza WOMAC. Badanie ukończyło 198 osób z grupy placebo (84%) i 188 osób z grupy leczonej. W grupie interwencyjnej w porównaniu z grupą kontrolną zaobserwowano nieistotne

zmniejszenie JSN o 0,08 mm/rok. Nie stwierdzono znaczących interakcji między wyjściowymi poziomami witaminy D₃ a efektami leczenia. Nie było znaczących różnic w żadnej z drugorzędowych miar wyników. [319] Dla 50 uczestników dokonano dodatkowej analizy wyników obrazowania MR. Nie stwierdzono istotnej różnicy po 2 latach między grupami stosującymi witaminę D i placebo w zakresie zmian objętości błony maziowej oraz zmian objętości obrzęku szpiku kostnego w okolicy podchrzęstnej stawu. [320]

Pacjenci z objawami choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego oraz z niskim poziomem kalcydiolu w organizmie (12,5–60 nmol/l) zostali zakwalifikowani do wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślepą próbą. Uczestnikom przydzielono albo 50 000 IU witaminy D₃ (209 osób) albo placebo (204 osoby) przez 24 miesiące. Objętość wysięku stawu kolanowego i zapalenia błony maziowej mierzono za pomocą obrazowania MR. W ciągu 24 miesięcy objętość wysięku i zapalenia błony maziowej pozostała stabilna w grupie interwencyjnej, ale wzrosła w grupie placebo z istotną różnicą między grupami. Efekt ten był widoczny u pacjentów z początkowym wysiękowym zapaleniem błony maziowej oraz nadrzepkowym wysiękowym zapaleniem błony maziowej. Odsetek ze wzrostem objętości wysięku-zapalenia błony maziowej był niższy w grupie stosującej witaminę D₃ w porównaniu do grupy placebo. Według badaczy suplementacja witaminą D₃ może opóźnić postęp wysiękowego zapalenia błony maziowej, co może przynieść korzyści osobom z fenotypem zapalnym choroby zwyrodnieniowej stawów. [321]

Do badania klinicznego włączono 413 osób z objawową chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego i niedoborem witaminy D (mierzono poziom 25-hydroksywitaminy D w surowicy krwi). 340 uczestników ukończyło badanie. Po 24 miesiącach w grupie pacjentów, u których nie stwierdzono niedoborów witaminy D w całym okresie badania (po uzupełnianiu diety o 1,25 mg D₃ miesięcznie) wystąpiła istotnie mniejsza utrata objętości chrząstki piszczelowej, mniejszy wzrost objętości wysiękowego zapalenia błony maziowej (obrazowanie MR) i mniejsza utrata sprawności czynnościowej według WOMAC w porównaniu do grupy pacjentów, u których poziom witaminy D był zaniżony w całym okresie badania. Z kolei nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach uzyskanych dla grup o zmiennym poziomie witaminy D (okresowe niedobory w trakcie trwania badania) i wystarczającym poziomie witaminy D (bez niedoboru w całym analizowanym okresie). Według autorów wyniki sugerują korzystny wpływ utrzymania odpowiedniego poziomu witaminy D na utratę chrząstki, wysiękowe zapalenie błony

maziowej i sprawność fizyczną osób z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. [322] Na podstawie analizy post hoc wyników uzyskanych dla 200 pacjentów stwierdzono, że w porównaniu do grup z niedoborami witaminy D, jej większa biodostępność w organizmie nie miała znaczącego wpływu na poziomy CRP, IL-6, IL-8, IL-10, leptyny, adiponektyny, rezystyny, adiposyny i apeliny. [323] Dodatkowa analiza wykazała, że utrzymywanie odpowiedniego poziomu witaminy D przez 2 lata może być korzystne w łagodzeniu objawów depresji u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów. [324]

2-letnie, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie miało na celu stosowanie wapnia (1000 mg węglanu wapnia dziennie) i witaminy D₃ (500 IU dziennie) u pacjentów z RZS oraz ocenę wpływu tych substancji na gęstość mineralną kości w przebiegu terapii kortykosteroidami. Dla 96 pacjentów z RZS, z których 65 było leczonych kortykosteroidami (średnia dawka 5,6 mg dziennie). Gęstości mineralne kości kręgosłupa lędźwiowego i udowego określano corocznie. Nie stwierdzono istotnego wpływu uzupełnienia terapii prednizonem o wapń i witaminę D na gęstość mineralną kości. Również u pacjentów, którzy nie stosowali kortykosteroidów, nie odnotowano znaczącej poprawy w porównaniu do placebo pod względem badanych parametrów (gęstość mineralną kości: w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, krętarzu, szyjce kości udowej, trójkąta Warda). [325]

Określono immunomodulujące działanie alfakalcydolu (prekursor czynnego metabolitu witaminy D₃, zawierający grupę hydroksylową w pozycji α przy pierwszym atomie węgla w cząsteczce). Badanie dotyczyło 19 pacjentów leczonych standardowo terapią DMARD, z aktywnym i umiarkowanie aktywnym RZS. Grupie badawczej podawano 2 μ g na dzień alfakalcydolu. Po 3 miesiącach u 9 pacjentów uzyskano całkowitą remisję, u 8 uzyskano efekt zadowalający, jedynie u 2 osób terapia nie przyniosła efektu. [326]

Wpływ alfakalcydolu na metabolizm kości u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami oceniono również w badaniu z udziałem 41 kobiet, u których zdiagnozowano jedną z następujących jednostek chorobowych: TRU, stwardnienie rozsiane, RZS lub astmę oskrzelową. Pacjentki przyjmowały 5-25 mg prednizonu dziennie, nie cierpieły na inną chorobę ani nie przyjmowały innych leków, o których wiadomo, że wpływają na metabolizm kości. Po 4 tygodniach I grupa 21 osób rozpoczęła otrzymywanie 0,5-1,0 μ g alfakalcydolu, z kolei II, 20-osobowa grupa otrzymywała 500 mg wapnia dziennie przez trzy lata. Poziom osteokalcyny i C-końcowego propeptydu kolagenu I zmniejszyły się istotnie po 4 tygodniach

stosowania leków z grupy glikokortykosteroidów w obu grupach i wzrosły w grupie I, ale nie w grupie II po 6 tygodniach leczenia alfakalcydołem i pozostały niezmienione przez 3 lata. Stężenie hormonu przytarczyc w surowicy wzrosło w obu grupach po 4 tygodniach leczenia glikokortykosteroidami i zmniejszyło się w grupie I (ale nie w grupie II) po 6 tygodniach leczenia alfakalcydołem. Poziomy wapnia w surowicy i w moczu oraz deoksypirydynoliny w moczu nie zmieniły się istotnie w żadnej z grup w okresie badania. Gęstość mineralna kości kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej uległy istotnemu zmniejszeniu w grupie II odpowiednio po 6 miesiącach i po roku i nadal zmniejszały się w trakcie badania, podczas gdy w grupie I nie zaobserwowano istotnej zmiany. Gęstość mineralna kości promieniowej nie zmieniła się w żadnej z grup przez 2 lata, ale nastąpiło znaczne zmniejszenie w trzecim roku w grupie II. [327] Wyniki te były zbieżne z obserwacją grupy 42 pacjentów z RZS, u których po wdrożeniu na 2 lata alfakalcydołu w dobowej dawce 0,5-1 μg również odnotowano poprawę w zakresie gęstości masy kostnej. [328]

Przeprowadzono otwarte, randomizowane badanie porównujące terapię LMPCH, 500 IU 1,25-dihydroksywitaminy D₃ i wapniem w porównaniu z lekiem przeciwreumatycznym i wapniem. Pierwszorzędową miarą skuteczności interwencji był czas potrzebny do złagodzenia dolegliwości bólowych ustalany w oparciu o wynik VAS. Odnotowano zmiany w VAS po pierwszym osiągnięciu ulgi w bólu i po 3 miesiącach. Pacjenci z grupy interwencyjnej (59 osób) odczuli ulgę w bólu na poziomie 50%, podczas gdy redukcja w grupie kontrolnej (62 osoby) wyniosła 30% ($p = 0,006$). Nie było znaczącej różnicy pod względem czasu potrzebnego do odczucia ulgi w bólu między grupami. Nie stwierdzono korelacji między poziomem 25-hydroksywitaminy D, a aktywnością choroby. [329]

Określono skuteczność doustnego podawania witaminy D₃ (kalcydiolu) u pacjentów z aktywnym RZS leczonych metotreksatem (7,5–20 mg/tydzień). Chorzy otrzymujący stałe dawki metotreksatu zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących przez 12 tygodni 50 000 IU witaminy D₃ tygodniowo lub placebo. Badanie ukończyło 98 osób. Główną miarą skuteczności był odsetek pacjentów z poprawą wyników wskaźnika aktywności choroby DAS 28 o $> 0,6$ i $> 1,2$. Odsetek pacjentów z umiarkowaną bądź znaczną odpowiedzią według DAS 28 pod koniec badania nie różnił się istotnie od placebo. [330]

Poziom witaminy D w organizmie nie był związany z aktywnością RZS (DAS28), ze stężeniami markerów stanu zapalnego oraz z wynikami oceny radiogramów metodą punktową

Sharp/van der Heijde. W randomizowanym badaniu z udziałem 499 pacjentów nie stwierdzono ponadto związku między wyjściowym poziomem witaminy D (niedobór stwierdzono u 48% osób), a odpowiedzią na leczenie lub progresją radiologiczną choroby. Uczestnicy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem i terapią biologiczną. Do oceny związku między stężeniem witaminy D, a odpowiedzią na terapię po 52 tygodniach wykorzystano DAS28 i ACR. [331]

Podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne objęło 80 pacjentów z kontrolowanym RZS, którzy byli w remisji w ciągu ostatnich 2 miesięcy. Stężenie witaminy D w surowicy badanych pacjentów było niższe niż 30 ng/dl. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania witaminy D₃ (50000 IU tygodniowo) lub placebo. Po 6 miesiącach oceniono aktywność choroby (DAS28). Nie stwierdzono, że niski poziom witaminy D w organizmie prowadzi do szybszego nawrotu choroby, nie wiązał się również ze wzrostem aktywności choroby. Wynik DAS28 między grupami nie różnił się istotnie. [332]

Zbadano, czy stężenie 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D) w surowicy jest związane z aktywnością choroby u pacjentów z RZS. Stężenie 25(OH)D w surowicy u chorych na RZS miało znacząco niższy poziom ($35,99 \pm 12,59$ nmol/l) niż u osób zdrowych ($54,35 \pm 8,20$ nmol/l, $p < 0,05$). Na podstawie wyników DAS28 chorych (116 osób) podzielono na cztery podgrupy. Wówczas nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem średnich stężeń 25(OH)D (w remisji, przy niskiej, średniej i wysokiej aktywności choroby wynosiły odpowiednio $32,86 \pm 12,26$, $33,97 \pm 13,28$, $38,41 \pm 10,64$ i $38,94 \pm 13,35$ nmol/l). Pacjentów podzielono na grupę z niedoborem i prawidłowym poziomem 25(OH)D w surowicy. Ponownie nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce wyjściowej i aktywności choroby w obu grupach. [333]

Wpływ podawania cholekalcyferolu na parametry kliniczne i laboratoryjne oceniano w równoległym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo. Do badania włączono 39 pacjentów z wczesnym RZS (nie trwającym dłużej niż 6 miesięcy od momentu diagnozy, wykluczono pacjentów z innymi chorobami autoimmunologicznymi lub zapalnymi oraz pacjentów leczonych glikokortykosteroidami, lekami modyfikującymi przebieg choroby czy lekami biologicznymi) i 31 osób zdrowych, które na początku badania porównano pod kątem poziomu 25OH witaminy D, podtypów limfocytów T pomocniczych, prekursorów osteoklastów oraz prozapalnych cytokin. W II

fazie badania pacjenci zostali losowo przydzieleni do standardowego leczenia metotreksatem i glikokortykosteroidami z (21 osób) lub bez (18) cholekalcyferolu (300 000 IU na początku badania) i obserwowani przez 3 miesiące. Aktywność i progresję choroby oceniano za pomocą DAS 28. Ból stawów oceniano za pomocą skali VAS, a do oceny stanu funkcjonalnego (niepełnosprawności) stosowano Kwestionariusz Oceny Zdrowia i ogólną ocenę stanu zdrowia (punktacja od 0 do 100). U pacjentów z RZS poziom 25-hydroksywitaminy D był znacznie niższy. Standardowe leczenie znacząco zmniejszyło ból według DAS28 i VAS oraz poprawiło wyniki Kwestionariusza Oceny Zdrowia, całkowitej oceny stanu pacjenta, CRP i OB. Wdrożenie witaminy D₃ do terapii wiązało się z lepszą oceną stanu zdrowia, ale nie miało wpływu na inne mierzone parametry oraz na poziomy prekursorów osteoklastów i limfocytów T pomocniczych. [334]

Przeprowadzono otwarte badanie interwencyjne u 150 pacjentów z RZS o ustabilizowanej terapii z LMPCH. Podczas pierwszej wizyty ustalono poziomy witaminy D w surowicy i DAS28. U osób z niskim poziomem 25-hydroksywitaminy D (poniżej 20 ng/ml) i wynikiem DAS28 większym niż 2,6 wdrożono suplementację witaminą D przez 12 tygodni (60 000 IU tygodniowo przez 6 tygodni, a następnie 60 000 IU miesięcznie). Badanie ukończyło 59 osób. Średnie DAS28 tych pacjentów wykazało statystycznie istotną poprawę z $3,68 \pm 0,93$ na początku do $3,08 \pm 1,11$ po suplementacji ($p = 0,002$). Poziom witaminy D w surowicy poprawił się z $10,05 \pm 5,18$ do $57,21 \pm 24,77$ ng/ml ($p < 0,001$). Niestety w badaniu nie uwzględniono możliwego efektu placebo. [335]

Dokonano oceny częstości występowania niedoboru witaminy D u pacjentów z RZS oraz ich związku z aktywnością choroby i wynikami zgłaszanymi przez pacjentów. Do badania włączono 82 osoby (41 pacjentów z RZS, 41 osób z grupy kontrolnej). Przed oceną każdy pacjent wypełnił kwestionariusz dotyczący stanu zdrowia. Pacjenci z niedoborem witaminy D otrzymywali suplementację witaminą D. Ponowną ocenę aktywności choroby (DAS28) przeprowadzono po 9 miesiącach. Niski poziom witaminy D występował częściej u chorych na RZS. Wpływ poziomu witaminy D na wynik DAS28 nie był znaczący, podczas gdy okazał się istotny przy analizie kwestionariuszy stanu zdrowia (suplementacja witaminą D pozwoliła na poprawę w zakresie bólu, zmęczenia, ogólnej oceny, niepełnosprawności fizycznej i jakości życia). [336]

W prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu 59 pacjentów z RZS bez remisji (DAS28 > 2,6) i z niedoborami witaminy D (25(OH)D < 30 ng/ml surowicy) otrzymywali cholekalcyferol (100 000 IU) lub placebo (30 osób). Po 6 miesiącach wyniki kwestionariusza stanu zdrowia wykazywały tendencję do wzrostu w grupie placebo o 0,08, podczas gdy uległy zmniejszeniu w grupie interwencyjnej o 0,03 (p = 0,11). Po uwzględnieniu wieku, płci, pory roku i początkowego poziomu witaminy D w surowicy różnica między grupami osiągnęła istotność statystyczną (p = 0,046). Nie stwierdzono istotnej różnicy między 2 grupami pod względem punktacji DAS28, kwestionariusza Rheumatoid Arthritis Impact of Disease oraz SF36. [337]

Celem kolejnego badania było porównanie czynności nerek i badań krwi pacjentów z zapaleniem stawów otrzymujących suplementy kalcytriolu z osobami otrzymującymi suplementy zawierające 22-oksakalcytriol. 369 pacjentów z klinicznie potwierdzonym RZS otrzymywało placebo (123 osoby), 50 000 IU tygodniowo 22-oksa-kalcytriolu lub 50 000 IU tygodniowo kalcytriolu przez 6 tygodni. Zarówno 22-oksa-kalcytriol, jak i kalcytriol skutecznie zmniejszyły obrzęk stawów u pacjentów z RZS, a oba poprawiły wyniki wskaźnika aktywności choroby w kwestionariuszu oceny zdrowia. Intensywność poprawy poziomu witaminy D w surowicy krwi w obu grupach interwencyjnych była taka sama, jednak kalcytriol powodował hiperkalcemię.[338] W Tabeli 23. przedstawiono podsumowanie zebranych informacji dotyczących kwasów witaminy D₃.

Tabela 23. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących witaminy D₃.

Ilość rekordów		Ilość analizowanych prac po selekcji	
przed selekcją	po selekcji	Analiza skuteczności surowca	Analiza skuteczności preparatu złożonego, w skład którego wchodzi surowiec
93	26	23	3
Wyniki/Wnioski		<p>zwyrodnienie stawu kolanowego/biodrowego: Stosowanie witaminy D₃ przez 2 lata w dawce co najmniej 2000 IU, w porównaniu z placebo, nie zmniejszyło natężenia bólu kolana ani nie wpłynęło istotnie na utratę objętości chrząstki (146 uczestników). Z kolei większa dawka (60 000 IU dziennie przez 10 dni, a następnie 60 000 IU raz w miesiącu) prowadziła do poprawy sprawności kolana i zmniejszenia natężenia bólu po roku. Comiesięczne stosowanie 50 000 IU przez 2 lata u 209 pacjentów nie wpływało na zmianę objętości chrząstki ani natężenie bólu (WOMAC) w stosunku do grupy placebo (204 osoby). Na podstawie obrazowania MR odsetek ze wzrostem objętości wysięku i zapalenia błony maziowej był niższy w grupie stosującej witaminę D₃ w porównaniu do grupy placebo. Dawka 800 IU nie przyniosła poprawy u 198 osób w porównaniu z niemal tak samo liczną grupą placebo w nasileniu dolegliwości czy progresji radiologicznej. U 50 badanych, dla których dokonano obrazowania MR nie odnotowano zmiany objętości błony maziowej czy szpiku w okolicy podchrzęstnej stawu.</p> <p>Po 2 latach w grupie pacjentów, u których nie stwierdzono niedoborów witaminy D w całym okresie badania (po uzupełnianiu diety o 1,25 mg D₃ miesięcznie) wystąpiła istotnie mniejsza utrata objętości chrząstki piszczelowej, mniejszy wzrost objętości wysiękowego zapalenia błony maziowej (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego) i mniejsza utrata sprawności czynnościowej według WOMAC w porównaniu do grupy pacjentów, u których poziom witaminy D był zaniżony w całym okresie badania. Próbę ukończyło 340 uczestników.</p>	<p>RZS: łączne stosowanie 1000 mg węglanu wapnia i 500 IU witaminy D₃ dziennie nie wpłynęło na gęstość mineralną kości u pacjentów leczonych predenizonem lub u takich, u których nie wdrożono leczenia glikokortykosteroidami.</p>

	<p>RZS:</p> <p>U pacjentów z RZS w dwóch badaniach stwierdzono niższe stężenie witaminy D w organizmie niż u osób zdrowych.</p> <p>U 19 pacjentów leczonych standardowo terapią LMPCH podawano alfakalcydiol (prekursor witaminy D₃). Po 3 miesiącach u 9 pacjentów uzyskano całkowitą remisję, u 8 efekt zadowalający.</p> <p>W dwóch badaniach obejmujących 83 pacjentów potwierdzono, że 0,5-1 µg alfakalcydiolu chroni przed utratą gęstości mineralnej kości przy terapii glikokortykosteroidami.</p> <p>Wdrożenie witaminy 500 IU D₃ do terapii LMPCH i wapniem prowadziło do większej redukcji dolegliwości bólowych w porównaniu do placebo.</p> <p>Podanie jednorazowo dawki 300 000 IU przy rozpoczęciu leczenia metotreksatem i glikokortykosteroidami wiązało się z lepszą oceną stanu zdrowia.</p> <p>Podawanie raz w tygodniu 50 000 IU witaminy D₃ przez 3 miesiące u pacjentów stosujących metotreksat nie wpłynęło istotnie na aktywność choroby. Nie stwierdzono również korelacji między aktywnością choroby a poziomem witaminy D₃ w organizmie u 499 pacjentów, u których nie wdrożono dotychczas MTX czy leków biologicznych. Analogicznych wyników dostarczyło inne badanie na 116 pacjentach. Ponadto w próbie na 80 uczestnikach stwierdzono, że niski poziom witaminy D₃ w organizmie nie prowadzi do szybszego nawrotu choroby po okresie remisji.</p> <p>Wdrożenie witaminy D₃ do terapii RZS poprawiało subiektywną ocenę stanu zdrowia pacjentów.</p>	
<p>Podsumowanie</p>	<p>Niedobory witaminy D₃ w organizmie mogą wpływać na progresję degradacji struktur chrzęstno-kostnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów. Wdrożenie witaminy D₃ w RZS może być pomocne z uwagi na korzystne oddziaływanie na samopoczucie (stąd poprawa subiektywnego wrażenia uczestników badań) oraz strukturę chrząstki i kości. W 2 badaniach zaskakująco niska dawka alfakalcydiolu (1 µg) była pomocna u pacjentów, u których wdrożono terapię glikokortykosteroidami. Z uwagi na rozbieżne dawkowanie w analizowanych pracach, w tym podawanie niskich dawek bądź wysokich dawek jednorazowo, sugeruje się weryfikację skutecznej dawki witaminy D₃ równej 2000 IU / 50 µg dziennie (ilość powszechnie stosowana jako uzupełnienie diety).</p>	

5. DYSKUSJA I WNIOSKI

Wykorzystanie surowców pochodzenia naturalnego w leczeniu chorób narządu ruchu ma wielowiekową tradycję. W wyniku niniejszej pracy badawczej ustalono, że jakość dowodów naukowych dotycząca efektów ich stosowania jest zróżnicowana. W większości przypadków znane są mechanizmy działania surowców, dostępne są wyniki badań na modelach komórkowych i zwierzęcych. Przeprowadzono także badania z udziałem pacjentów, które wskazują na ich istotny potencjał terapeutyczny.

Pierwszym z analizowanych w niniejszej pracy surowców jest kora wierzby. EMA uznała ten surowiec za środek leczniczy stosowany tradycyjnie w łagodzeniu bólów odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Stwierdzono również, że kora wierzby na podstawie kryterium tradycyjności może być stosowana w łagodzeniu bólów głowy oraz gorączki towarzyszącej przeziębieniu. Dawkę terapeutyczną w chorobach reumatycznych stanowi ilość surowca, która odpowiada 240 miligramów salicyny na dobę. Dostępne nieliczne publikacje z badań na ludziach nie potwierdziły jednoznacznie działania przeciwbólowego kory wierzby w ChZS bądź w RZS. Wyniki zespołów badawczych były rozbieżne. Dodatkowo odnotowany brak istotności statystycznej mógł być związany m.in. z niewielką liczbą pacjentów. Ponadto nie w każdej próbie uwzględniono efekt placebo. Jednak nawet mniej spektakularne niż w przypadku leków syntetycznych efekty nie wykluczają wykorzystywania surowca w leczeniu. Warto próbować włączyć korę wierzby do terapii dolegliwości bólowych o umiarkowanym nasileniu powodowanych ChZS, a z uwagi na mniejsze ryzyko działań niepożądanych, w terapii przewlekłej. Ekstrakty z kory wierzby mogą być stosowane w monoterapii, a także pomóc w zmniejszeniu dawek leków syntetycznych, zalecanych w standardowej farmakoterapii. Jako że kora wierzby wykazuje efekt przeciwzapalny, może ona komponować się dobrze z innymi surowcami mającymi te właściwości. Może dochodzić w tym przypadku do synergii działania. Jednym z takich surowców jest korzeń hakorośli.

Ekstrakty z *Harpagophytum procumbens*, zarówno w badaniach in vitro, jak i na modelach zwierzęcych, wykazywały efekt przeciwzapalny. Potwierdziły to badania kliniczne, według których korzeń hakorośli działał przeciwzapalnie, przeciwbólowo. Jednak według EMA udokumentowanie działań terapeutycznych surowca jest niewystarczające, dlatego aktualnie uznawany jest w Unii Europejskiej za lek stosowany wyłącznie na podstawie kryterium tradycyjności, a nie jako lek o ugruntowanym działaniu leczniczym. Charakteryzuje go też niewielka ilość działań niepożądanych, co ma znaczenie m.in. w przypadku leczenia chorych

w starszym wieku. Ekstrakt z korzenia hakorośli może być zalecany pomocniczo łącznie z terapią lekami syntetycznymi, a w przypadku chorób o łagodnym przebiegu może być stosowany nawet w monoterapii. Zalecana przez EMA dawka terapeutyczna odpowiada 4,5 g rozdrobnionego surowca. W analizowanych badaniach stosowano 1 – 2,5 g ekstraktów o zróżnicowanej koncentracji ciał czynnych. Dostępne publikacje naukowe wskazują na potencjał terapeutyczny ekstraktu z korzenia hakorośli, w związku z tym zaleca się przeprowadzenie dodatkowych badań – na większej grupie pacjentów, randomizowanych, uwzględniających system GRADE, jednoznacznie oceniających skuteczność surowca (także w porównaniu do innych, standardowo stosowanych leków) w poszczególnych jednostkach chorobowych.

Kolejnym surowcem o działaniu przeciwzapalnym jest kłącze ostryżu długiego (kurkumy). Głównym czynnym składnikiem o właściwościach prozdrowotnych jest kurkumina. Ogranicza proces zapalny poprzez zmniejszenie syntezy COX-2 i 5-LOX. Ponadto hamuje aktywację NF- κ B, a także wydzielanie wielu cytokin prozapalnych, m.in. IL-1, IL-6, IL-8. Kurkumina znacząco redukowała wymienione markery stanu zapalnego, hamowała także aktywność osteoklastów. Działała antyoksydacyjnie, co jest istotne, gdyż wolne rodniki odgrywają pośrednią rolę w uszkodzeniu stawów. Kurkumina może mieć korzystny wpływ na RZS poprzez tłumienie stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego oraz poprawę zmian histologicznych. Ostryż długi posiada monografię EMA oraz WHO, zalecają one przyjmowanie do 9 g rozdrobnionego surowca dziennie w przypadku dolegliwości trawiennych. Przedstawione w niniejszej pracy publikacje sugerują jednak wyższe dawki w chorobach narządu ruchu. Odpowiadały one nawet 1,5 – 2 g kurkuminoidów na dobę. Kurkumina wykazywała podobną skuteczność do diklofenaku, naproksenu czy ibuprofenu, ale jest lepiej tolerowana wśród pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. W podobnym stopniu redukowała sekrecję COX-2. Wykazano, że wpływa korzystnie na proces zapalny poprzez łagodzenie ogólnoustrojowego stresu oksydacyjnego. Dobre efekty wykazuje w kompozycji z kadzidłowcem indyjskim. Jest ona alternatywną opcją terapeutyczną u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego i biodrowego. Zwłaszcza dla tych, u których niesteroidowe leki przeciwzapalne powodują działania niepożądane. W badaniu, w którym stosowano diklofenak z kurkuminą lub sam diklofenak pacjenci stosujący terapię łączoną mieli mniejszą potrzebę stosowania leków z grupy blokerów pompy protonowej. Kurkumina w terapii obniżała także poziom CRP i TNF- α . Stosowanie kurkumy u pacjentów z kamicą żółciową powinno być skonsultowane z lekarzem

ze względu na żółciopędne i żółciotwórcze własności surowca. Leczenie z wykorzystaniem kłącza kurkumy wiąże się z niewielkim odsetkiem działań niepożądanych. W dalszym ciągu istnieje potrzeba przeprowadzenia badań w celu określenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa. W niektórych pracach podkreślano potencjalne działanie immunomodulujące, kurkumina może być efektywną strategią w łagodzeniu objawów RZS. Konieczne są dalsze randomizowane badania kliniczne w celu określenia skutecznych i optymalnych dawek kurkuminy u pacjentów z RZS.

Kolejnym surowcem poddanym analizie było kłącze imbiru. W badaniach *in vitro* i na modelach zwierzęcych wykazano jego działanie przeciwzapalne, czego przejawem była między innymi redukcja poziomu TNF- α i IL-1 β . Efekt terapeutyczny był badany na ludziach, jednak badań tych nie było wiele, często też charakteryzowały je grupy pacjentów o niewielkiej liczebności. Działanie terapeutyczne kłącza imbiru badane było zarówno w odniesieniu do placebo, jak i do leków NLPZ. Na podstawie wyników autorzy stwierdzali, że kłącze imbiru zmniejsza dolegliwości bólowe i poprawia sprawność osób z ChZS. Dawka terapeutyczna imbiru wahała się od 500 mg do 5 g na dobę. Efekt działania surowca w dolegliwościach bólowych i sprawności czynnościowej był porównywalny z ibuprofenem w dawce 1200 mg/dobę. Imbir wykazywał znacznie mniej działań niepożądanych niż leki z grupy NLPZ i może być stosowany łącznie z lekami z tej grupy. Połączenie kłącza imbiru z siarczanem glukozaminy było tak samo skuteczne jak glukozaminy z diklofenakiem. Złożone kompozycje ziołowe, w skład których wchodził imbir, wykazywały efekt działania podobny do indometacyny (75 mg 2 razy dziennie) lub etorykoksybu (90 mg na dobę). Na wiarygodność badań pewien wpływ ma charakterystyczny smak i zapach imbiru, co mogło utrudnić ocenę dokonywaną przez chorych. Działanie terapeutyczne kłącza imbiru powinno być zweryfikowane większą ilością badań prowadzonych z randomizacją.

Kolejnym surowcem stosowanym zarówno samodzielnie, jak i w kompozycjach jest żywica kadzidłowca indyjskiego. Podstawowym składnikiem aktywnym wydają się być kwasy bosweliowe. Analizowane prace wskazują na korzystny efekt zarówno w redukcji bólu jak i poprawie sprawności pacjentów z ChZS. Badanie porównawcze *Boswellia serrata* z lekami pokazało, że surowiec może być alternatywą dla leczenia NLPZ. W jednym z badań efekt działania 999 mg ekstraktu z boswelii był równoważny z działaniem waldekoksybu, co więcej, po zakończeniu terapii poprawa utrzymywała się jeszcze przez 1 miesiąc. Wykazano, że efekty terapeutyczne są zależne od dawki surowca oraz że u pacjentów stosujących *Boswellia serrata* znacznie zmniejsza się poziom enzymu metaloproteinazy mazi

stawowej-3, biorącego udział w degradacji chrząstki stawowej. Efekty doustnej terapii z ekstraktem z *Boswellia serrata* oraz kwasem hialuronowym porównywane były do rezultatów po iniekcjach dostawowych kwasu hialuronowego. W obu grupach odnotowano poprawę. U młodszych pacjentów lepsze rezultaty dawała iniekcja, u starszych leczenie preparatami doustnymi. W innym badaniu, w którym boswelina stosowana była łącznie z oliwnikiem wąskolistnym wykazano, że oba te surowce powodują redukcję dolegliwości porównywalną do 1200 mg ibuprofenu (dawka dobową). Zaznaczyć należy, że pojawiły się również badania, które nie potwierdziły skuteczności surowca w łagodzeniu dolegliwości.

W terapii chorób narządu ruchu używany jest czasami owoc dzikiej róży, który działa antyoksydacyjne oraz zmniejsza produkcję cytokin prozapalnych i chemokin, dzięki czemu może wpływać hamująco na progresję ChZS. Sugerowana dawka owocu róży wynosi 5 g surowca na dobę. Dość dobrze poznany został mechanizm jego działania. Należy jednak zaznaczyć, że badań klinicznych na temat *Rosa canina* w terapii schorzeń narządu ruchu jest niewiele. Nie było też prowadzonych prób, w których stosowano standardową farmakoterapię, do której włączano, bądź też nie, proszek z owoców róży. Ze względu na duże bezpieczeństwo surowca i działanie antyoksydacyjne, które jest korzystne w chorobach narządu ruchu, może być zalecany do suplementacji diety obok prawidłowego leczenia.

Surowcem zielarskim o szczególnych właściwościach jest korzeń piwonii białej, stosowany w postaci TGP. Jak wynika z analizowanych danych, TGP wywołuje przeciwzapalny i immunomodulujący efekt poprzez ograniczenie aktywacji komórek odpornościowych i synowocytów oraz zmniejszenie produkcji substancji zapalnych w organizmie. W porównaniu do steroidowych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych, efekty terapeutyczne po TGP pojawiają się wolniej, ale jego niewątpliwą przewagą jest redukcja dolegliwości związana z mniejszymi działaniami niepożądanymi. Właściwość ta jest szczególnie istotna dla pacjentów w podeszłym wieku. Ekstrakt z korzenia piwonii białej działał także hepatoprotekcyjnie w odniesieniu do pacjentów, u których wdrożono terapię skojarzoną z użyciem MTX i leflunomidu. Ekstrakty z korzenia piwonii stanowią potencjalne uzupełnienie klasycznej terapii w przypadku RZS. Taką rolę przypisuje im Chińska Agencja ds. Leków i Żywności, która już w 1998 roku uznała ten surowiec za lek roślinny. Aby ekstrakty z piwonii stały się produktami leczniczymi w rozumieniu przepisów prawa farmaceutycznego Unii Europejskiej powinny przejść bardziej rygorystyczne badania zgodne z Evidence Based Medicine. Jednak, jak pokazują już przeprowadzone analizy, mogą one być łączone z dotychczas stosowaną w RZS farmakoterapią, a nawet poprawiają jej efekty

terapeutyczne. Korzeń piwonii jest surowcem bezpiecznym w stosowaniu i wykazuje umiarkowaną ilość działań niepożądanych. Dlatego warto próbować wdrażać go do terapii, zwłaszcza u pacjentów, których charakteryzuje nietolerancja powszechnie stosowanych leków, takich jak MTX. TGP może być zalecany u osób, które wykazują niektóre objawy choroby reumatoidalnej, ale nie spełniają jeszcze kryteriów klasyfikacji RZS według ACR i EULAR, czyli u tzw. pacjentów z pogranicza („borderline”), u których choroba może się rozwinąć w stopniu wymagającym leczenia farmakologicznego. Dostępne publikacje wskazują na duży potencjał terapeutyczny TGP nie tylko w reumatoidalnych schorzeniach narządu ruchu, ale i w innych chorobach o podłożu autoimmunologicznym. Dlatego korzeń piwonii może okazać się szczególnie dobrą propozycją w przypadku osób z zespołami nakładania, a także chorujących na inne niż RZS schorzenia o podłożu autoimmunologicznym, w których nie prowadzi się terapii immunosupresyjnej, takich jak choroba Hashimoto. Najczęściej spotkana w publikacjach dawka terapeutyczna wynosiła 1,8 g TGP.

Surowcami naturalnymi, które zalecane są w przypadku chorób narządu ruchu są siarczan chondroityny oraz siarczan glukozaminy. Siarczan chondroityny posiada właściwości przeciwzapalne, co przejawiało się redukcją syntezy TNF- α , IL-6 i IL-1 β . Surowiec wykazuje także działanie antyoksydacyjne. Przypuszcza się, że wpływa on na zwiększenie syntezy kolagenu typu II i proteoglikanów, co wpływa na hamowanie postępu zmian chorobowych w stawach. Wiele badań skuteczności siarczanu chondroityny i glukozaminy wskazuje, że są to surowce naturalne wykazujące działanie prozdrowotne w przypadku choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Długi okres terapii oraz stosowanie leków ratunkowych o działaniu przeciwbólowym mogły jednak nieco wpłynąć na wyniki badań. Dotychczas wykazano, że glikozaminoglikany należą do surowców bezpiecznych, wykazujących nieznaczne działania niepożądane.

W przypadku chorób zapalnych i zwyrodnieniowych narządu ruchu rekomenduje się często także dietę bogatą w kwasy tłuszczowe omega-3. Powoduje ona obniżenie aktywności czynnika NF- κ B, co skutkuje obniżeniem intensywności procesu zapalnego. Kwasy omega-3 hamują migrację leukocytów do ogniska zapalnego. Ponadto zmniejszając poziomy prozapalnych cytokiny (IL-1, IL-8, TNF- α) oraz enzymów (COX, LOX, NOS) są zdolne ograniczać właściwości żerne oraz produkcję reaktywnych form tlenu i azotu przez komórki układu odpornościowego, jak i również osłabiać ich chemotaksję w kierunku ogniska zapalnego. Badanie na komórkach ludzkich fibroblastów skóry udowodniło, że kwas DHA

stymuluje wzrost syntezy najsilniejszego endogennego antyoksydantu - glutationu. Przedstawione w publikacjach informacje nie wykazują jednoznacznie, iż kwasy omega 3 wykazują prozdrowotne działanie. Jednakże większość prac, a zwłaszcza tych, w których stosowano dawkę dobową przekraczającą 2,6 g kwasów omega-3, wykazały poprawę w redukcji objawów klinicznych. W niektórych badaniach odnotowywano również redukcję parametrów biochemicznych, typowych dla stanu zapalnego. Warto w przyszłości skupić się na precyzyjnym określeniu dawki terapeutycznej i zwiększyć ilość prowadzonych badań klinicznych.

W pracy poddano analizie również znaczenie witaminy D w profilaktyce i leczeniu chorób narządu ruchu. Kalcytriol, najważniejsza metabolicznie aktywna postać witaminy D wykazuje działanie immunomodulujące poprzez korzystny wpływ na proporcję limfocytów Th1 i Th17 względem ilości limfocytów Th2 i Treg oraz ogranicza wytwarzane cytokin prozapalnych przy jednoczesnym nasileniu sekrecji cytokin przeciwzapalnych. Ponadto kalcytriol hamował inwazję synowocytów podobnych do fibroblastów w RZS, zmniejszał ekspresję metaloproteinazy-1 macierzy indukowaną przez IL-1 β , wpływał na różnicowanie limfocytów B oraz komórek Th17, które pełnią istotną rolę w rozwoju autoimmunizacji. W konsekwencji pozwalał na zmniejszenie stanu zapalnego i ciężkości przebiegu choroby, a hamujący wpływ kalcytriolu na ekspresję metaloproteinazy-1 minimalizował uszkodzenia tkanki chrzęstnej i kostnej. Niektóre przytoczone badania naukowe sugerują korzystny efekt terapeutyczny i profilaktyczny witaminy D₃ w RZS. Skłania to do włączenia witaminy D₃ do grupy substancji, które powinno się zalecać pacjentom. Zwłaszcza, że w świetle obecnych danych naukowych witamina D₃ wykazuje działanie plejotropowe, wpływa na kilkaset genów, a w większości narządów organizmu ludzkiego znajdują się jej receptory. Witamina D₃ jest substancją powszechnie zalecaną w osteoporozie i osteopenii, które towarzyszą chorobom zapalnym stawów.

Głównym celem pracy była odpowiedź na następujące pytania badawcze:

- a) Czy wyniki badań naukowych potwierdzają, że substancje pochodzenia naturalnego powinny być stosowane w terapii i profilaktyce chorób narządu ruchu?
- b) Czy istnieją badania kliniczne potwierdzające korzyść z łącznego stosowania leków syntetycznych i surowców naturalnych?
- c) Czy lepiej stosować w terapii pojedyncze substancje/surowce, czy też ich kompozycje?

d) Czy istnieją podstawy naukowe, aby wybrane substancje/surowce uznawane dotychczas za suplementy diety zyskały status leku?

e) Jakie dawki wybranych surowców naturalnych są optymalne według dostępnej literatury i aktualnego przeglądu?

W wyniku analizy wnioskuje się, że:

a) Z uwagi na pojawiające się ograniczenia metodologiczne przedstawionych badań, w wielu przypadkach trudno na podstawie uzyskanych wyników jednoznacznie określić skuteczność terapeutyczną analizowanych surowców zgodnie ze standardami Europejskiej Agencji Leków. Przeprowadzona analiza bibliometryczna wykazała, że istnieją korzyści ze stosowania w terapii surowców pochodzenia naturalnego, zarówno w monoterapii, jak i w kompozycjach z innymi naturalnymi składnikami.

b) W niektórych przypadkach dowiedziono, że łączne stosowanie substancji leczniczych pochodzenia naturalnego ze standardową farmakoterapią jest możliwe i przynosi korzyść pacjentowi. Zwłaszcza, że leki z grupy NLPZ mogą powodować zakłócenie syntezy glikozaminoglikanów, przyspieszając przez to uszkodzenie stawów w przebiegu zarówno choroby zwyrodnieniowej, jak i zapalnej. Ten ostatni wniosek jest tożsamy z wynikami analizy przeprowadzonej przez WHO, ujętymi w Traditional Medicine Strategy 2014-2023, w której wzywa się do implementacji metod medycyny tradycyjnej do powszechnie stosowanych procedur medycznych.

c) Wiele z analizowanych publikacji przedstawiało wyniki badań produktów złożonych, co wpisuje się w zasady fitoterapii, która wyżej ceni sobie stosowanie kompozycji ziołowych, w których dochodzi do interakcji między składnikami. Niestety mechanizmy tych interakcji w większości przypadków nie są znane. W wielu publikacjach dowiedziono, że stosowanie kompozycji kilku surowców może wykazywać efekt lepszy, nawet przy stosowaniu niższych dawek.

d) W analizie bibliometrycznej nie znaleziono precedensu, aby surowiec zmienił status z produktu należącego do grupy żywności prozdrowotnej na status leku. Wynika to między innymi z tego, iż brak wystarczających dowodów naukowych, które pozycjonują ten surowiec w grupie leków o ugruntowanym działaniu terapeutycznym zgodnie z zasadami rejestracji leków obowiązującymi w EMA i FDA. Część z produktów poddawanych analizie już znajduje się w grupie leków, jednak ich skuteczność oparta jest jedynie o tradycję stosowania.

Są to tzw. tradycyjne produkty lecznicze roślinne. Część surowców naturalnych posiada status leku, np. ekstrakt z korzenia piwonii białej na terenie Chińskiej Republiki Ludowej.

e) Dobowe dawki surowców, które mogą działać korzystnie:

- kora wierzby – ilość surowca odpowiadająca 240 mg salicyny
- korzeń piwonii – 1,8 g TGP
- korzeń hakorośli – 4,5 g surowca (1 – 2,5 g ekstraktu)
- kłącze kurkumy – ilość surowca odpowiadająca 1-2 g kurkuminoidów
- kłącze imbiru – 1 g surowca
- owoc róży – 5 g surowca
- żywica kadzidłowca indyjskiego – 1 g surowca
- glukozamina – 1,5 g
- chondroityna – 1,2 g
- kwasy tłuszczowe omega-3 – 3 g
- witamina D₃ – dawka zależna od poziomu niedoboru, z reguły 2000 - 4000 IU dobowo

Co istotne, w przeglądanych pracach podkreślano dobrą tolerancję i korzystny profil bezpieczeństwa analizowanych surowców naturalnych.

Streszczenie pracy doktorskiej

Wstęp

Choroby narządu ruchu stanowią coraz częstszą przyczynę porad lekarskich. Leczenie tych schorzeń obejmuje terapię zarówno lekami syntetycznymi, jak i pochodzenia naturalnego. W związku ze stale wzrastającą liczbą informacji dotyczących stosowania preparatów pochodzenia naturalnego istotną staje się weryfikacja ich rzeczywistej skuteczności terapeutycznej.

Cel pracy

W niniejszej pracy podjęto próbę rzetelnej oceny znaczenia fitoterapii i suplementacji diety w profilaktyce i leczeniu chorób narządu ruchu na podstawie aktualnie dostępnych publikacji naukowych. W tym celu dokonano przeglądu renomowanych baz danych, skupiając się na wnioskach z badań prowadzonych na ludziach. Zawarte wnioski, sugestie i wskazówki służące mogą jako źródło informacji w profilaktyce i leczeniu chorób narządu ruchu z wykorzystaniem racjonalnej fitoterapii i suplementacji diety.

Materiał i metody

Analizy bibliometrycznej dokonano w oparciu o bazy danych: SCOPUS, PubMed i Web of Science oraz opracowania i informacje udostępniane przez: Europejską Agencję Leków EMA, Światową Organizację Zdrowia WHO, Europejskie Naukowe Stowarzyszenie Fitoterapii ESCOP, Komisję Europejską.

Wyniki

Analizowano badania dotyczące skuteczności substancji pochodzenia naturalnego w terapii schorzeń narządu ruchu:

- kory wierzby (z 58 rekordów w wybranych bazach danych, po selekcji, analizowano 6 prac),
- korzenia piwonii białej (z 231 rekordów w wybranych bazach danych, po wstępnej selekcji, dokonano analizy 12 prac),
- korzenia hakorośli (z 64 rekordów w wybranych bazach danych dokonano analizy 13 prac),
- kłącza kurkumy (z 352 rekordów w wybranych bazach danych dokonano analizy 31 prac),
- kłącza imbiru (z 129 rekordów w wybranych bazach danych dokonano analizy 30 prac)
- owocu róży (z 114 rekordów w wybranych bazach danych dokonano analizy 6 prac),
- żywicy kadzidłowca indyjskiego (z 155 rekordów w wybranych bazach danych, po wstępnej selekcji, dokonano analizy 33 prac),
- glukozaminy/chondroityny (z 322 rekordów w bazie danych PubMed dokonano analizy 100 prac),
- kwasów tłuszczowych omega-3 (z 82 rekordów w bazie danych PubMed dokonano analizy 29 prac),
- witaminy D₃ 3 (z 93 rekordów w bazie danych PubMed dokonano analizy 26 prac).

Dodatkowo uwzględniono dane z raportów i publikacji EMA.

Wnioski

- a) Z uwagi na pojawiające się ograniczenia metodologiczne przedstawionych badań, w wielu przypadkach trudno na podstawie uzyskanych wyników jednoznacznie określić skuteczność terapeutyczną analizowanych surowców zgodnie ze standardami Europejskiej Agencji Leków. Przeprowadzona analiza bibliometryczna wykazała, że istnieją korzyści ze stosowania w terapii surowców pochodzenia naturalnego, zarówno w monoterapii, jak i w kompozycjach z innymi naturalnymi składnikami.
- b) W niektórych przypadkach dowiedziono, że łączne stosowanie substancji leczniczych pochodzenia naturalnego ze standardową farmakoterapią jest możliwe i przynosi korzyść pacjentowi. Zwłaszcza, że leki z grupy NLPZ mogą powodować zakłócenie syntezy glikozaminoglikanów, przyspieszając przez to uszkodzenie stawów w przebiegu zarówno choroby zwyrodnieniowej, jak i zapalnej. Ten ostatni wniosek jest tożsamy z wynikami analizy przeprowadzonej przez Światową Organizację Zdrowia, ujętymi w Traditional Medicine Strategy 2014-2023, w której WHO wzywa do implementacji metod medycyny tradycyjnej do powszechnie stosowanych procedur medycznych.
- c) Wiele z analizowanych publikacji przedstawiało wyniki badań produktów złożonych, co wpisuje się w zasady fitoterapii, która wyżej ceni sobie stosowanie kompozycji ziołowych, w których dochodzi do interakcji między składnikami. Mechanizmy tych interakcji w większości przypadków nie są znane. W wielu publikacjach dowiedziono, że stosowanie kompozycji kilku surowców może wykazywać efekt lepszy, nawet przy niższych dawkach.
- d) W analizie bibliometrycznej nie znaleziono precedensu, aby surowiec zmienił status z produktu należącego do grupy żywności prozdrowotnej na status leku. Wynika to między innymi z tego, iż brak wystarczających dowodów naukowych, które pozycjonują ten surowiec w grupie leków o ugruntowanym działaniu terapeutycznym zgodnie z zasadami rejestracji leków obowiązującymi w EMA i FDA. Część z produktów poddawanych analizie już znajduje się w grupie leków, jednak ich skuteczność oparta jest jedynie o tradycję stosowania. Są to tzw. tradycyjne produkty lecznicze roślinne. Część surowców naturalnych posiada status leku, np. ekstrakt z korzenia piwonii białej na terenie Chińskiej Republiki Ludowej.
- e) Dobowe dawki surowców, które mogą działać korzystnie:
 - kora wierzby – ilość surowca odpowiadająca 240 mg salicyny
 - korzeń piwonii – 1,8 g TGP
 - korzeń hakorośli – 4,5 g surowca (1 – 2,5 g ekstraktu)
 - kłącze kurkumy – ilość surowca odpowiadająca 1-2 g kurkuminoidów
 - kłącze imbiru – 1 g surowca
 - owoc róży – 5 g surowca
 - żywica kadzidłowca indyjskiego – 1 g surowca
 - glukozamina – 1,5 g
 - chondroityna – 1,2 g
 - kwasy tłuszczowe omega-3 – 3 g
 - witamina D₃ – dawka zależna od poziomu niedoboru, z reguły 2000 - 4000 IU dobowo

W przeglądanych pracach podkreślano dobrą tolerancję i korzystny profil bezpieczeństwa analizowanych surowców naturalnych.

Introduction

Diseases of the musculoskeletal system have become an increasingly common cause of patient visits to physicians. Treatment of these conditions includes the use of both synthetic and natural drugs. The constantly increasing amount of reports on the use of preparations of natural origin calls for a verification of their actual therapeutic effectiveness.

Purpose

Based on currently available scientific publications, the present dissertation attempts to reliably assess the importance of phytotherapy and dietary supplementation in the prevention and treatment of musculoskeletal disorders. To this end, reputable databases were searched, with the main focus on data from human studies. The presented conclusions, suggestions and recommendations can serve as a source of information in the prevention and treatment of musculoskeletal diseases using rational phytotherapy and dietary supplementation.

Materials and Methods

The bibliometric analysis was based on the SCOPUS, PubMed and Web of Science databases as well as on studies and information made available by the European Medicines Agency (EMA), the World Health Organization (WHO), the European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), and by the European Commission.

Results

Studies on the effectiveness of the following substances of natural origin in the treatment of musculoskeletal disorders were analyzed:

- willow bark (after selection, 6 papers were analyzed out of 58 records in the selected databases),
- white peony root (following initial selection, 12 papers were analyzed out of 231 records in the selected databases),
- Devil's claw root (13 papers were analyzed out of 64 records in the selected databases),
- turmeric rhizomes (31 papers were analyzed out of 352 records in the selected databases),
- ginger rhizomes (30 papers were analyzed out of 129 records in the selected databases)
- rose hip (6 papers were analyzed out of 114 records in the selected databases),
- Indian frankincense resin (following pre-selection, 33 papers were analyzed out of 155 records in the selected databases),
- glucosamine/chondroitin (100 papers were analyzed out of 322 records in the PubMed database),
- omega-3 fatty acids (29 papers were analyzed out of 82 records in the PubMed database),
- vitamin D₃ (26 papers were analyzed out of 93 records in the PubMed database).

Conclusions

- a) Due to certain methodological limitations of the presented studies, in many cases it was difficult on the basis of the obtained results to clearly determine the therapeutic efficacy of the analyzed raw materials in accordance with EMA standards. The bibliometric analysis showed that there are benefits from the use of raw materials of natural origin in therapy, both as monotherapy and in conjunction with other natural ingredients.
- b) In some cases, it has been proven that the combined use of medicinal substances of natural origin with standard pharmacotherapy is possible and benefits the patient. The above is true especially since NSAIDs can inhibit the synthesis of glycosaminoglycans, thereby accelerating joint damage in the course of both degenerative and inflammatory diseases. The above conclusion corresponds with the results of the analysis conducted by the World Health Organization, included in the Traditional Medicine Strategy 2014-2023, in which the WHO calls for the implementation of traditional medicine methods into commonly used medical procedures.
- c) Many of the analyzed publications presented the results of studies of complex products, which is in line with the principles of phytotherapy, which prefers the use of herbal compositions in which interactions between ingredients occur. Unfortunately, in most cases, the mechanisms of these interactions are not known. The authors of many publications have proven that the use of a composition of several raw materials may produce better results, even when lower doses are used.
- d) The bibliometric analysis has not found any case where a raw material would change its status from medical food to a drug. This is due, among other things, to the fact that there is insufficient scientific evidence to position such raw material in the group of drugs with a well-established therapeutic effect in accordance with the rules of drug registration in force in the EMA and FDA. Some of the analyzed products already have drug status, but their effectiveness is based only on the tradition of use. These are so-called traditional herbal medicinal products. Some natural raw materials have drug status in certain countries, e.g. white peony root extract in the People's Republic of China.
- e) Daily doses of raw materials that can have a beneficial effect:
 - willow bark – the amount of raw material corresponding to 240 mg of salicin
 - peony root – 1.8 g TGP
 - Devil's claw root – 4.5 g of raw material (1 – 2.5 g of extract)
 - turmeric rhizome – the amount of raw material corresponding to 1-2 g of curcuminoids
 - ginger rhizome – 1 g of raw material
 - rose hip – 5 g of raw material
 - Indian frankincense resin – 1 g of raw material
 - glucosamine – 1.5 g
 - chondroitin – 1.2 g
 - omega-3 fatty acids – 3 g
 - vitamin D₃ – dosage depends on the level of deficiency, usually 2000-4000 IU daily.

The reviewed papers emphasized good tolerance and a favorable safety profile of the analyzed natural raw materials.

Spis tabel

- Tabela 1. Wpływ kurkumy na wybrane komórki układu immunologicznego.
- Tabela 2. Indeksy i kryteria wyszukiwania publikacji w wybranych bazach danych.
- Tabela 3. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu baz danych dla kory wierzby.
- Tabela 4. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących kory wierzby.
- Tabela 5. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu baz danych dla korzenia piwonii.
- Tabela 6. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących korzenia piwonii białej.
- Tabela 7. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu baz danych dla korzenia hakorośli.
- Tabela 8. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących korzenia hakorośli.
- Tabela 9. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu baz danych dla kłącza kurkumy.
- Tabela 10. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących kłącza kurkumy.
- Tabela 11. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu baz danych dla kłącza imbiru.
- Tabela 12. Porównanie skuteczności terapeutycznej kłącza imbiru i diklofenaku.
- Tabela 13. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących kłącza imbiru.
- Tabela 14. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu baz danych dla owocu róży.
- Tabela 15. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących owocu róży.
- Tabela 16. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu baz danych dla żywicy kadzidłowca.
- Tabela 17. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących żywicy kadzidłowca.
- Tabela 18. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu wybranych baz danych dla glukozaminy i chondroityny.
- Tabela 19. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących żywicy glukozaminy/chondroityny.
- Tabela 20. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu wybranych baz danych dla kwasów tłuszczowych omega-3.
- Tabela 21. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących kwasów omega-3.
- Tabela 22. Wykaz publikacji (rekordów) z przeglądu bazy danych dla kwasów witaminy D₃.
- Tabela 23. Zbiorcze zestawienie wyników dotyczących witaminy D₃.

Wykaz skrótów

5-LOX – lipooksygenaza-5

ACR - skala Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego stosowana do pomiaru stopnia poprawy objawów zapalenia stawów

AKBA - kwas acetylo-keto- β -bosweliowy

ALA – kwas alfa-linolenowy

AlAT – aminotransferaza alaninowa

AspAT - aminotransferaza asparaginianowa

ChZS – choroba zwyrodnieniowa stawów

COX-1 – cyklooksygenaza-1

COX-2 – cyklooksygenaza-2

CRP - białko C-reaktywne

D₂ – ergokalcyferol

D₃ – cholekalcyferol

DAS28 – wskaźnik aktywności choroby, określany dla 28 stawów

DC - komórki dendrytyczne DC

DHA - kwas dokozaheksaenowy

EGD – ezofagogastroduodenoskopia

EMA – Europejska Agencja Leków

EPA - kwas eikozapentaenowy

ESCOF – Europejskie Naukowe Stowarzyszenie Fitoterapii

EULAR – Europejski Sojusz Stowarzyszeń Reumatologicznych

GKS – glikokortykosteroidy

GSH - glutation

HMPC - Komitet ds. Ziołowych Produktów Leczniczych

CRP - białko C-reaktywne

IL – interleukina

NOS – syntaza tlenku azotu

JOA – kwestionariusz oceny stanu kolana Japońskiego Towarzystwa Ortopedycznego

KOOS – skala oceny stanu kolana (po urazach/przy zwyrodnieniu)

KPS – skala sprawności Karnofsky'ego

LMPCH – leki modyfikujące przebieg choroby

ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów

MDA – dialdehyd malonowy
MR – rezonans magnetyczny
MTX – metotreksat
NF- κ B – jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa B
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne
PGADA – kwestionariusz ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta
PGE₂ – prostaglandyna E2
RF – czynnik reumatoidalny
RMDQ - Kwestionariusz Niepełnosprawności Rolanda Morrisa
RvD - resolwiny z rodziny D
RvE - resolwiny z rodziny E
RZS – reumatoidalne zapalenie stawów
SOD – dysmutaza ponadtlenkowa
SYSADOA - objawowe wolnodziałające leki stosowane w chorobie zwyrodnieniowej stawów
TGF- β - transformujący czynnik wzrostu- β
TGP - ekstrakt wodno-alkoholowy z korzenia piwonii białej
TNF- α – czynnik martwicy nowotworu
TRU – toczeń rumieniowaty układowy
VAS – wizualna skala analogowa
WHO – Światowa Organizacja Zdrowia
WOMAC – indeks choroby zwyrodnieniowej stawów, oparty o kwestionariusze oceny bólu, sztywności i sprawności czynnościowej
ZZSK - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Bibliografia

1. <https://akademia.nfz.gov.pl/profilaktyka-schorzen-narzadu-ruchu/>
2. <https://www.zus.pl/documents/10182/39590/Absencja+chorobowa+w+2020+roku.pdf/3228aa46-e37b-fc6c-66e4-0ccb3fd72b87>
3. Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów. In Interna Szczeklika; Gajewski, P., Eds.; Medycyna Praktyczna: Cracow, Poland, 2015; pp. 1906-1920, ISBN 978-83-7430-459-7.
4. Szczeblowska, D.; Hebzda, A.; Wojtuń, S. Choroby autoimmunizacyjne w praktyce lekarskiej. *Pediatr Med.* 2011, 7(3), 218-222.
5. Xin, Q.; Yuan, R.; Shi, W.; Zhu, Z.; Wang, Y.; Cong, W. A review for the anti-inflammatory effects of paeoniflorin in inflammatory disorders. *Life Sci.* 2019, 237, 116925, doi: 10.1016/j.lfs.2019.116925.
6. Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Flower, R.; Henderson, G. Farmakologia, 2nd ed.; Mirowska-Guzel, D., Członkowski, A., Okopień, B., Eds.; Elsevier Urban & Partner: Wrocław, Poland, 2014; pp. 338, ISBN 978-83-7609-839-5.
7. Zimmermann-Górska I. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. In Interna Szczeklika; Gajewski, P., Eds.; Medycyna Praktyczna: Cracow, Poland, 2015; pp. 1977-1983, ISBN 978-83-7430-459-7.
8. Szechiński, J., Kucharz E. Łuszczycowe zapalenie stawów. In Interna Szczeklika; Gajewski, P., Eds.; Medycyna Praktyczna: Cracow, Poland, 2015; pp. 1983-1988, ISBN 978-83-7430-459-7.
9. Musiał J. Toczeń rumieniowaty układowy. In Interna Szczeklika; Gajewski, P., Eds.; Medycyna Praktyczna: Cracow, Poland, 2015; pp. 1923-1930, ISBN 978-83-7430-459-7.
10. Szczepański L. Choroba zwyrodnieniowa stawów. In Interna Szczeklika; Gajewski, P., Eds.; Medycyna Praktyczna: Cracow, Poland, 2015; pp. 1995-2003, ISBN 978-83-7430-459-7.
11. Samborski W. Reumatyzm tkanek miękkich. In Interna Szczeklika; Gajewski, P., Eds.; Medycyna Praktyczna: Cracow, Poland, 2015; pp. 2024-2027, ISBN 978-83-7430-459-7.
12. WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023. World Health Organization 2013. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096> (accessed 29th April 2022)
13. Smolen, J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update; *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020, 79, 685-699, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.

-
14. Kwiatkowska, B., Raciborski, F., Maślińska, M., Kłak, A., Gryglewicz, J., Samel-Kowalik, P. Wczesna diagnostyka chorób reumatycznych – ocena obecnej sytuacji i rekomendacje zmian; Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher: Warszawa, Polska, 2014, pp. 52-56, ISBN 978-83-933304-2-3.
 15. Charakterystyka Produktu Leczniczego, *Methotrexat-Ebewe*, UR.DZL.ZLN.4020.06134-06135-06136.2013; https://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf
 16. Charakterystyka Produktu Leczniczego, *Sulfasalazin Krka*, https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Sulfasalazin_Krka_tabl_powl_500mg.pdf
 17. Charakterystyka Produktu Leczniczego, *Leflunomide Sandoz*, DE/H/2608/002/IB/013; https://leki.urpl.gov.pl/files/30_LeflunomideSandoz_20.pdf
 18. Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Flower, R.; Henderson, G. Farmakologia, 2nd ed.; Mirowska-Guzel, D., Członkowski, A., Okopień, B., Eds.; Elsevier Urban & Partner: Wrocław, Poland, 2014; pp. 342, ISBN 978-83-7609-839-5.
 19. Kwiatkowska, B., Raciborski, F., Maślińska, M., Kłak, A., Gryglewicz, J., Samel-Kowalik, P. Wczesna diagnostyka chorób reumatycznych – ocena obecnej sytuacji i rekomendacje zmian; Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher: Warszawa, Polska, 2014, pp. 61-65, ISBN 978-83-933304-2-3.
 20. Zielonka, A., Łoniewski, I., Samochowiec, L., Juźwiak, S. Właściwości farmakologiczne standaryzowanego wyciągu z kory wierzby (*Cortex salicis*). *Postępy Fitoterapii* 2000, 2, 23-30.
 21. Lamer-Zarawska, E., Kowal-Gierczak, B., Niedworok, J. Fitoterapia i leki roślinne; Wydawnictwo Lekarskie PZWL: Warsaw, Poland, 2007; pp. 384-385, ISBN 978-83-200-3401-1.
 22. ESCOP Monographs, The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, Second edition; ESCOP and Thieme: Exeter, United Kingdom, 2003; pp. 445-451, ISBN 1-901964-07-8.
 23. WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 4 (*Cortex Salicis*). *World Health Organization* 2009, pp. 309-322, ISBN 978 92 4 154705 5.
 24. Assessment report on *Salix* [various species including *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill., *S. fragilis* L.], cortex. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products, 2017, EMA/HMPC/80628/2016.

-
25. Park, GS.; Chang, IA.; Kim, YC. et al., Composition Comprising the Extract of Salicis Radicis Cortex for Immune Activity. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine* 2007, 21 (1), 209-213.
26. He, D.Y.; Dai, S.M. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Paeonia Lactiflora* Pall., a traditional Chinese herbal medicine. *Front Pharmacol.* 2011, 2, 10, doi: 10.3389/fphar.2011.00010.
27. Zhou, Y.X.; Gong, X.H.; Zhang, H.; Peng, Ch. A review on the pharmacokinetics of paeoniflorin and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2020, 130, 110505, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110505.
28. Public statement on *Paeonia lactiflora* Pall. and/or *Paeonia veitchii* Lynch, radix (*Paeoniae radix rubra*). European Medicines Agency, 2017, https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/final-public-statement-paeonia-lactiflora-pall/paeonia-veitchii-lynch-radix-paeoniae-radix-rubra_en.pdf
29. Zhang, L.; Wei, W.; Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony. *Pharmacol Ther.* 2020, 207, 107452, doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107452.
30. Xin, Q.; Yuan, R.; Shi, W.; Zhu, Z.; Wang, Y.; Cong, W. A review for the anti-inflammatory effects of paeoniflorin in inflammatory disorders. *Life Sci.* 2019, 237, 116925, doi: 10.1016/j.lfs.2019.116925.
31. Tu, J.; Guo, Y.; Hong, W.; Fang, Y.; Han, D.; Zhang, P.; Wang, X.; Körner, H.; Wei, W. The regulatory effects of paeoniflorin and its derivative paeoniflorin-6'-o-benzene sulfonate CP-25 on inflammation and immune diseases. *Front Pharmacol.* 2019, 10, 57, doi: 10.3389/fphar.2019.00057.
32. Assessment report on *Paeonia lactiflora* Pallas, radix (*Paeoniae radix alba*). European Medicines Agency, 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-paeonia-lactiflora-pallas-radix-paeoniae-radix-alba_en.pdf (accessed 29th April 2022)
33. Jiang H.; Li J.; Wang L.; Wang S.; Nie X. et al. Total glucosides of paeony: A review of its phytochemistry, role in autoimmune diseases, and mechanisms of action; *Journal of Ethnopharmacology* 2020, 258, 112913, doi: 10.1016/j.jep.2020.112913.
34. Devil's claw root; *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne., radix; Herbal medicine: summary for the public; European Medicines Agency 2016.

Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/devils-claw-root-summary-public_en.pdf (accessed on 1st October 2021).

35. European Union herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne., radix; European Medicines Agency 2016. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-harpagophytum-procumbens-dc/harpagophytum-zeyheri-decne-radix_en.pdf (accessed on 1st October 2021).

36. European Pharmacopoeia, *Harpagophyti radix*, monograph 01/2011:1095.

37. Assessment report on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne., radix; European Medicines Agency 2016. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-harpagophytum-procumbens-dc/harpagophytum-zeyheri-decne-radix_en.pdf (accessed on 10th May 2022)

38. Rymarz, D.; Tymoszuik, A. Characteristics and medicinal properties of *Harpagophytum procumbens* Burch. DC ex Meissn. In *Właściwości prozdrowotne roślin i ich metabolitów wtórnych*; Maciąg, M., Maciąg, Eds.; Wydawnictwo Naukowe TYGIEL: Lublin, Poland, 2018; pp. 57-64, ISBN 978-83-65932-42-6.

39. Hong, J., Bose, M., Ju, J. et al., Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis* 2004, 25(9), pp. 1671-1679, doi: 10.1093/carcin/bgh165.

40. Akuri, M.; Barbalho, S.; Val, R., Guiguer, E. Reflections about Osteoarthritis and *Curcuma longa*; *Pharmacogn Rev.* 2017; 11(21), pp. 8–12, doi: 10.4103/phrev.phrev_54_16.

41. Pourhabibi-Zarandi, F., Shojaei-Zarghani, S., Rafraf, M. Curcumin and rheumatoid arthritis: A systematic review of literature. *International Journal of Clinical Practice* 2021, 75(10), e14280, doi: 10.1111/ijcp.14280.

42. Makuch, S.; Więcek, K.; Woźniak, M. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Effect of Curcumin on Immune Cell Populations, Cytokines, and In Vivo Models of Rheumatoid Arthritis. *Pharmaceuticals* 2021, 14(4), 309, doi: 10.3390/ph14040309.

43. Banji, D.; Pinnapureddy, J., Banji, O. et al. Evaluation of the concomitant use of methotrexate and curcumin on Freund's complete adjuvant-induced arthritis and hematological indices in rats. *Indian Journal of Pharmacology* 2011, 43(5), 546-550, doi: 10.4103/0253-7613.84970.

-
44. Ramadan, G.; El-Menshawly O. Protective effects of ginger-turmeric rhizomes mixture on joint inflammation, atherogenesis, kidney dysfunction and other complications in a rat model of human rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2013, 16(2), 219–229, doi:10.1111/1756-185X.12054.
45. Kim, HL.; Lee HJ. et al. Herbal Composition LI73014F2 Alleviates Articular Cartilage Damage and Inflammatory Response in Monosodium Iodoacetate-Induced Osteoarthritis in Rats. *Molecules* 2020, 25(22), 5467, <https://doi.org/10.3390/molecules25225467>.
46. Sankrityayan, H.; Majumdar, AS. Curcumin and folic acid abrogated methotrexate induced vascular endothelial dysfunction. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2015, 94(1), 89–96, doi:10.1139/cjpp-2015-0156.
47. Ali, B.; Blunden, G.; Tanira, M.; Nemmar, A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food and Chemical Toxicology* 2008, 46(2), 409-420, doi: 10.1016/j.fct.2007.09.085.
48. Kumar, S.; Saxena, K.; Singh, UN.; Saxena, R. Anti-inflammatory action of ginger: A critical review in anemia of inflammation and its future aspects. *International Journal of Herbal Medicine* 2013, 1(4), 16-20.
49. Rahmani, A.; Al shabrmi, F.; Aly, S. Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology* 2014, 6(2), 125–136.
50. Lamer-Zarawska, E., Kowal-Gierczak, B., Niedworok, J. *Fitoterapia i leki roślinne*; Wydawnictwo Lekarskie PZWL: Warsaw, Poland, 2007; pp. 382-383, ISBN 978-83-200-3401-1.
51. Wilson, P. Ginger (*Zingiber officinale*) as an Analgesic and Ergogenic Aid in Sport. *Journal of Strength and Conditioning Research* 2015, 29, 10, 2980-2995, doi: 10.1519/JSC.0000000000001098.
52. WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 1 (*Rhizoma Zingiberis*). *World Health Organization* 1999, pp. 277-287, ISBN 92 4 154517 8.
53. Kohlmünzer, S.; *Farmakognozja*, Wydanie V; Wydawnictwo Lekarskie PZWL: Warszawa, Polska, 1998; pp. 536-537, ISBN 83-200-2230-4.
54. Larsen, E.; Kharazmi, A.; Christensen, L.; Christensen, B.; An antiinflammatory galactolipid from rose hip (*Rosa canina*) that inhibits chemotaxis of human peripheral blood

-
- neutrophils in vitro. *Journal of Natural Products* 2003, 66(7), 994-995. doi: 10.1021/np0300636.
55. Lamer-Zarawska, E., Kowal-Gierczak, B., Niedworok, J. *Fitoterapia i leki roślinne*; Wydawnictwo Lekarskie PZWL: Warsaw, Poland, 2007; pp. 387-392, ISBN 978-83-200-3401-1.
56. Gruenwald, J.; Uebelhack, R.; Irmgard Moré, M.; Rosa canina - Rose hip pharmacological ingredients and molecular mechanics counteracting osteoarthritis - A systematic review. *Phytomedicine* 2019, 60, 152958, doi: 10.1016/j.phymed.2019.152958.
57. Siddiqui, M.Z.; Boswellia Serrata, A Potential Antiinflammatory Agent: An Overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011, 73(3), 255–261, doi: 10.4103/0250-474X.93507.
58. Ammon, H. Modulation of the immune system by Boswellia serrata extracts and boswellic acids. *Phytomedicine* 2010, 17, 862-867, doi: 10.1016/j.phymed.2010.03.003.
59. Suva, M.A.; Kheni, D.B.; Sureja, V.P. Aflapin®: A novel and selective 5-lipoxygenase inhibitor for arthritis management. *Indian Journal of Pain* 2018, 32, 16-23, doi: 10.4103/ijpn.ijpn_71_17.
60. Łęgosz, P.; Sarzyńska, S.; Małydyk, P. Rola siarczanu chondroityny w objawowym leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego i kolanowego. *Ortopedia praktyczna i traumatologia* 2019, 14.
61. Łęgosz, P.; Sarzyńska, S.; Małydyk P.; Pulik, Ł. Zastosowanie siarczanu chondroityny w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów i prawidłowej funkcji chrząstki stawowej. *Ortopedia praktyczna i traumatologia* 2020, 17.
62. Kirkham S.G.; Samarasinghe, R.K. Review Article: Glucosamine. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2009, 17(1), 72-76.
63. Jerosch, J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. *International Journal of Rheumatology* 2011, 969012, <https://doi.org/10.1155/2011/969012>.
64. Calder, P. C. Understanding Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Postgraduate Medicine* 2009, 121(6), 148-157, doi: 10.3810/pgm.2009.11.2083.
65. Nordström, DC.; Honkanen, VE.; Nasu, Y.; Antila, E.; Friman, C.; Konttinen, YT. Alpha-linolenic acid in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled and randomized study: flaxseed vs. safflower seed. *Rheumatol Int.* 1995; 14(6), 231-234, doi: 10.1007/BF00262088.]

-
66. Calder, P. C. Mechanisms of Action of (n-3) Fatty Acids. *The Journal of Nutrition* 2012, 142(3), 592S–599S, doi: 10.3945/jn.111.155259.
67. Navarini, L.; Afeltra, A.; Gallo Afflitto, G.; Margiotta, D. Polyunsaturated fatty acids: any role in rheumatoid arthritis? *Lipids in Health and Disease* 2017, 16, 197.
68. Jelińska, M.; Tokarz, A. Nowe oblicza starych znajomych – przeciwzapalne metabolity n-3 WNK, część I – pochodne EPA. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 2011, XLIV, 3, 313-318.
69. Sajkowska, J.; Paradowska, K. Wielokierunkowe działanie witaminy D. *Biul. Wydz. Farm. WUM* 2014, 1, 1-6.
70. Gröber, U.; Mikroskładniki odżywcze. Medpharm Polska: Wrocław, Polska, 2010; pp.: 103-109, ISBN 978-83-60466-82-7.
71. Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Flower, R.; Henderson, G. *Farmakologia*, 2nd ed.; Mirowska-Guzel, D., Członkowski, A., Okopień, B., Eds.; Elsevier Urban & Partner: Wrocław, Poland, 2014; pp. 452, ISBN 978-83-7609-839-5.
72. Grygiel-Górniak, B.; Puszczewicz, M. Witamina D – nowe spojrzenie w medycynie i reumatologii. *Postępy Hig Med Dosw* 2014; 68: 359-368.
73. Buczkowski, K.; Chlabicz, S; Dytfeld, J.; Horst-Sikorska, W.; Jaroszyński, A.; Kardas, P.; Marcinkowska, M.; Siebert, J.; Tałałaj, M. Wytyczne dla lekarzy rodzinnych dotyczące suplementacji witaminy D. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2013, 7, 2, 55–58.
74. B. Schmid, R. Lüdtker, H-K. Selbmann, I. Kötter, B. Tschirdewahn, W. Schaffner, L. Heide; Effectiveness and tolerance of standardized willow bark extract in arthrosis patients. Randomized, placebo controlled double-blind study. *Z Rheumatol.* 2000; 59(5): 314-320.
75. B. Schmid, R. Lüdtker, H-K. Selbmann, I. Kötter, B. Tschirdewahn, W. Schaffner, L. Heide; Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis: randomized placebo-controlled, double blind clinical trial. *Phytother Res.* 2001;15(4): 344-350.
76. C. Biegert, I. Wagner, R. Lüdtker, I. Kötter, C. Lohmüller i in., Efficacy and safety of willow bark extract in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: results of 2 randomized double-blind controlled trials. *J Rheumatol.* 2004; 31(11): 2121-2130.
77. A. Beer, T. Wegener; Willow bark extract (*Salicis cortex*) for gonarthrosis and coxarthrosis--results of a cohort study with a control group. *Phytomedicine.* 2008; 15(11): 907-913.

-
78. B. Uehleke, J. Müller, R. Stange, O. Kelber, J. Melzer; Willow bark extract STW 33-I in the long-term treatment of outpatients with rheumatic pain mainly osteoarthritis or back pain. *Phytomedicine*. 2013; 20(11): 980-984.
79. Nieman, D.; Shanelly, A.; Luo, B.; Dew, D. et al. A commercialized dietary supplement alleviates joint pain in community adults: a double-blind, placebo-controlled community trial. *Nutrition Journal* 2013, 12, 154.
80. S. Chrubasik, E. Eisenberg, E. Balan, T. Weinberger, R. Luzzati, C. Conradt; Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. *Am J Med*. 2000; 109(1): 9-14.
81. S. Chrubasik, O. Künzel, A. Model, C. Conradt, A. Black; Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40(12): 1388-1393.
82. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); European Union herbal monograph on *Salix* [various species including *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill., *S. fragilis* L.], cortex; European Medicines Agency; 2017.
83. N. Krivoy, E. Pavlotzky, S. Chrubasik, E. Eisenberg, G. Brook; Effect of *Salicis Cortex* Extract on Human Platelet Aggregation. *Planta Med* 2001; 67(3): 209-212.
84. J. Du, B. Dong; Comparative study on clinical efficacy of using methotrexate singly or combined with total glucosides of Paeony in treating rheumatoid arthritis; *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine* 2005; 25(6): 540-542.
85. Y. Zhao, Y. Liu; Clinical observation on effects of leflunomid and total glucosides of paeony on rheumatoid arthritis; *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine* 2006; 26(4): 355-357.
86. Y. Wang, Clinical observation on effect of total glucosides of paeony combined with methotrexate on rheumatoid arthritis; *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine* 2007; 27(9): 839-840.
87. Z. Chen, X.-P. Li, Z.-J. Li, L. Xu, X.-M. Li; Reduced hepatotoxicity by total glucosides of paeony in combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2013; 15(3): 474-477.
88. YN. Wang, Y. Zhang, Y. Wang, D.X. Zhu, L.Q. Xu, H. Fang, W. Wu; The beneficial effect of total glucosides of paeony on psoriatic arthritis links to circulating Tregs and Th1 cell function. *Phytother Res*. 2014; 28(3): 372-381.

-
89. N. Xiang, X.-M. Li, M.-J. Zhang, D.-B. Zhao, P. Zhu, X.-X. Zuo, M. Yang, Y. Su, Z.-G. Li, Z. Chen, X.-P. Li; Total glucosides of paeony can reduce the hepatotoxicity caused by Methotrexate and Leflunomide combination treatment of active rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2015; 28(1): 802-807.
90. M. Shen, R. Men, X. Fan, T. Wang, Ch. Huang, H. Wang, T. Ye, X. Luo, L. Yang; Total glucosides of paeony decreases apoptosis of hepatocytes and inhibits maturation of dendritic cells in autoimmune hepatitis. *Biomed Pharmacother.* 2020; 124: 109911.
91. Z.J. Wang, M.Z. Chen, G.H. Sun, S.Y. Xu; Effect of total glucoside of paeony on rheumatoid arthritis patients. *Chinese Pharmacological Bulletin* 1994; 10(2): 117-122.
92. Z.J. Wang, J.M. Wan, M.Z. Chen, S.Y. Xiu; Effect of TGP on functions of monocytes and lymphocytes both in normal human and RA patients. *Chinese Pharmacological Bulletin* 1994; 10(3): 197-200+203.
93. J. Lin, L. Xiao, G. Ouyang, Y. Shen et al.; Total glucosides of paeony inhibits Th1/Th17 cells via decreasing dendritic cells activation in rheumatoid arthritis. *Cellular Immunology* 2012; 280(2): 156-163.
94. Z. Hong-Xia, Z. Wei-Ming; Effect of combination of total glucosides of peony with methotrexate and leflunomide on follicular helper T cells. *Acta Medica Mediterranea* 2019; 35 (3): 1239-1244.
95. X.J. Hou, Y.L. Zhu, X.J. Hou; Effects of root of herbaceous peony on lipid metabolism of rheumatoid arthritis patients. 23rd Great Wall International Congress of Cardiology/Asia Pacific Heart Congress 2012; HEART 98: E289-E289.
96. WHO monographs on selected medicinal plants. World Health Organization. 1999; Volume 1 (Radix Paeoniae): 195-201.
97. Leblan D.; Chantre, P.; Fournié, B. Harpagophytum procumbens in the treatment of knee and hip osteoarthritis. Four-month results of a prospective, multicenter, double-blind trial versus diacerhein. *Joint Bone Spine* 2000, 67(5), 462-467.
98. Chantre, P., Cappelaere, A., Leblan, D., Guedon, D., Vandermander, J., Fournie, B. Efficacy and tolerance of Harpagophytum procumbens versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine* 2000, 7(3), 177-183, doi: 10.1016/S0944-7113(00)80001-X.
99. Wegener, T., Lüpke, NP. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (Harpagophytum procumbens DC.). *Phytother Res.* 2003, 17(10), 1165-1172, doi: 10.1002/ptr.1322.

-
100. Warnock, M., McBean, D., Suter, A., Tan, J., Whittaker, P. Effectiveness and safety of Devil's Claw tablets in patients with general rheumatic disorders. *Phytother Res.* 2007, 21(12), 1228-1233, doi: 10.1002/ptr.2288.
101. Conrozier, T., Mathieu, P., Bonjean, M., Marc, JF., Renevier, JL., Balblanc, JC. A complex of three natural anti-inflammatory agents provides relief of osteoarthritis pain. *Altern Ther Health Med.* 2014, 20 Suppl 1, 32-37.
102. Moré, M., Gruenwald, J., Pohl, U., Uebelhack, R. A Rosa canina - Urtica dioica - Harpagophytum procumbens/zeyheri Combination Significantly Reduces Gonarthrosis Symptoms in a Randomized, Placebo-Controlled Double-Blind Study. *Planta Med.* 2017, 83(18), 1384-1391, doi: 10.1055/s-0043-112750.
103. Puigdellivol, J., Comellas Berenger, C., Pérez Fernández M.A. et al. Effectiveness of a Dietary Supplement Containing Hydrolyzed Collagen, Chondroitin Sulfate, and Glucosamine in Pain Reduction and Functional Capacity in Osteoarthritis Patients. *J DietSuppl.* 2019, 16(4), 379-389, doi: 10.1080/19390211.2018.1461726.
104. Grahame, R., Robinson, B.V. Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*): Pharmacological and clinical studies. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1981, 40(6), 632, doi: 10.1136/ard.40.6.632.
105. Chrubasik, S., Wink, M. Traditional herbal therapy for the treatment of rheumatic pain: Preparations from devil's claw and stinging nettle. *Pain Digest* 1998, 8(2), 94-101.
106. Szczepanski, L., Chudzik, D., Mazurek, M., Soroka, P. Efficacy and tolerability of 'Pagosid' (*Harpagophytum procumbens* root extract) in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Reumatologia* 2000, 38(1), 67-73.
107. Żęgota, Z., Goździk, J., Głogowska-Szeląg, J. Prospective, Multicenter Evaluation of a Polyherbal Supplement alongside Standard-of-Care Treatment for Mild Knee Osteoarthritis. *Advances in Orthopedics* 2021, 5589597, doi: 10.1155/2021/5589597.
108. Chrubasik, S., Chrubasik, C., Künzel, O., Black A. Patient-perceived benefit during one year of treatment with Doloteffin (R). *Phytomedicine* 2007, 14(6), 371-376, doi: 10.1016/j.phymed.2007.04.011.
109. Vreju, F., Ciurea, P.L., Rosu, A. et al. The effect of glucosamine, chondroitin and harpagophytum procumbens on femoral hyaline cartilage thickness in patients with knee osteoarthritis- An MRI versus ultrasonography study. *Journal of mind and medical sciences* 2019; 6(1): 162-168, doi: 10.22543/7674.61.P162168.

-
110. Kulkarni, R.; Patki, P.; Jog, J.; Gandage, S.; Patwardhan, B. Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Journal of Ethnopharmacology* 1991; 33 (1-2), 91-95, doi: 10.1016/0378-8741(91)90167-c.
111. Kuptniratsaikul, V.; Thanakhumtorn, S.; Chinswangwatanakul, P.; Wattanamongkonsil, L.; Thamlikitkul, V. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med.* 2009; 15(8): 891-897, doi: 10.1089/acm.2008.0186.
112. Pinsornsak, P.; Niempoog, S. The efficacy of *Curcuma Longa* L. extract as an adjuvant therapy in primary knee osteoarthritis: a randomized control trial. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2012, 95(Suppl 1), S51-58.
113. Kertia, N.; Asdie, AH.; Rochmah, W.; Marsetyawan. Ability of curcuminoid compared to diclofenac sodium in reducing the secretion of cyclooxygenase-2 enzyme by synovial fluid's monocytes of patients with osteoarthritis. *Acta Med Indones.* 2012, 44(2), 105-113.
114. Madhu, K.; Chanda, K.; Saji, MJ. Safety and efficacy of *Curcuma longa* extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology* 2013, 21(2), 129-136, doi: 10.1007/s10787-012-0163-3.
115. Kizhakkedath, R. Clinical evaluation of a formulation containing *Curcuma longa* and *Boswellia serrata* extracts in the management of knee osteoarthritis. *Mol Med. Rep.* 2013, 8(5), 1542-1548, doi: 10.3892/mmr.2013.1661.
116. Kuptniratsaikul, V.; Dajpratham, P.; Taechaarpornkul, W.; Buntragulpoontawee, M.; Lukkanapichonchut, P.; Chootip, C.; Saengsuwan, J.; Tantayakom, K.; Laongpech, S. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging.* 2014; 20, 9, 451-458, doi: 10.2147/CIA.S58535.
117. Panahi, Y.; Alishiri, GH.; Parvin, S, Sahebkar A. Mitigation of Systemic Oxidative Stress by Curcuminoids in Osteoarthritis: Results of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Dietary Supplements.* 2016; 13(2): 209-20. doi: 10.3109/19390211.2015.1008611.
118. Srivastava, S.; Saksena, AK.; Khattri, S.; Kumar, S.; Dagur, RS. *Curcuma longa* extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: a four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology* 2016; 24(6), 377-388, doi: 10.1007/s10787-016-0289-9.
119. Haroyan, A.; Mukuchyan, V.; Mkrtychyan, N.; Minasyan, N.; Gasparyan, S.; Sargsyan, A.; Narimanyan, M.; Hovhannisyan A. Efficacy and safety of curcumin and its

-
- combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complement Altern Med.* 2018; 9, 18(1), 7. doi: 10.1186/s12906-017-2062-z.
120. Karlapudi V, Prasad Mungara AVV, Sengupta K, Davis BA, Raychaudhuri SP. A Placebo-Controlled Double-Blind Study Demonstrates the Clinical Efficacy of a Novel Herbal Formulation for Relieving Joint Discomfort in Human Subjects with Osteoarthritis of Knee. *J Med Food.* 2018; 21(5), 511-520, doi: 10.1089/jmf.2017.0065.
121. Henrotin, Y.; Malaise, M.; Wittoek, R.; de Vlam, K.; Brasseur, JP.; Luyten, FP.; Jiangang, Q.; Van den Berghe, M.; Uhoda, R.; Bentin, J.; De Vroey, T.; Erpicum, L.; Donneau, AF.; Dierckxsens, Y. Bio-optimized Curcuma longa extract is efficient on knee osteoarthritis pain: a double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21(1), 179, doi: 10.1186/s13075-019-1960-5.
122. Shep, D.; Khanwelkar, C.; Gade, P.; Karad, S. Efficacy and safety of combination of curcuminoid complex and diclofenac versus diclofenac in knee osteoarthritis: A randomized trial. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(16), e19723, doi: 10.1097/MD.00000000000019723.
123. Heidari-Beni, M.; Moravejolahkami, AR.; Gorgian, P.; Askari, G.; Tarrahi, MJ.; Bahreini-Esfahani, N. Herbal formulation "turmeric extract, black pepper, and ginger" versus Naproxen for chronic knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Phytother Res.* 2020; 34(8), 2067-2073, doi: 10.1002/ptr.6671.
124. Atabaki, M.; Shariati-Sarabi, Z.; Tavakkol-Afshari, J.; Mohammadi, M. Significant immunomodulatory properties of curcumin in patients with osteoarthritis; a successful clinical trial in Iran. *Int Immunopharmacol.* 2020; 85, 106607. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106607.
125. Khanna, A.; Das, SS.; Smina, TP.; Thomas, JV.; Kunnumakkara, AB.; Maliakel, B.; Krishnakumar, IM.; Mohanan, R. Curcumagalactomannoside/Glucosamine Combination Improved Joint Health Among Osteoarthritic Subjects as Compared to Chondroitin Sulfate/Glucosamine: Double-Blinded, Randomized Controlled Study. *J Altern Complement Med.* 2020; 26(10), 945-955, doi: 10.1089/acm.2020.0128.
126. Wang, Z.; Jones, G.; Winzenberg, T.; Cai, G.; Laslett, LL.; Aitken, D.; Hopper, I.; Singh, A.; Jones, R.; Fripp, J.; Ding, C.; Antony, B. Effectiveness of Curcuma longa Extract for the

Treatment of Symptoms and Effusion–Synovitis of Knee Osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2020; 173(11), 861-869, doi: 10.7326/M20-0990.

127. Singhal, S.; Hasan, N.; Nirmal, K.; Chawla, R.; Chawla, S.; Kalra, BS.; Dhal, A. Bioavailable turmeric extract for knee osteoarthritis: a randomized, non-inferiority trial versus paracetamol. *Trials* 2021; 22(1), 105, doi: 10.1186/s13063-021-05053-7.

128. Calderón-Pérez, L.; Llauradó, E.; Companys, J.; Pla-Pagà, L.; Boqué, N.; Puiggrós, F.; Valls, RM.; Pedret, A.; Llabrés, JM.; Arola, L.; Solà R. Acute Effects of Turmeric Extracts on Knee Joint Pain: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *J Med Food.* 2021; 24(4), 436-440, doi: 10.1089/jmf.2020.0074.

129. Gomes, TPO.; Souza, JIN.; Somerlate, LC.; Mendonça, VA.; Lima, NM.; Carli, GP.; Castro SBR. Et al. Miconia albicans and Curcuma longa herbal medicines positively modulate joint pain, function and inflammation in patients with osteoarthritis: a clinical study. *Inflammopharmacology* 2021; 29(2), 377-391, doi: 10.1007/s10787-020-00781-9.

130. Lopresti, AL.; Smith, SJ.; Jackson-Michel, S.; Fairchild, T. An Investigation into the Effects of a Curcumin Extract (Curcugen®) on Osteoarthritis Pain of the Knee: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients* 2021; 14(1), 41, doi: 10.3390/nu14010041.

131. Amalraj, A.; Varma, K.; Jacob, J.; Divya, C.; Kunnumakkara, AB.; Stohs, SJ.; Gopi, S. A Novel Highly Bioavailable Curcumin Formulation Improves Symptoms and Diagnostic Indicators in Rheumatoid Arthritis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Dose, Three-Arm, and Parallel-Group Study. *J Med Food.* 2017; 20(10), 1022-1030, doi: 10.1089/jmf.2017.3930.

132. Rothschild, P.R.; Huertas, J.G.; Ambulatory naturopathic treatment of Rheumatoid Arthritis with FYI™ caplets. *Progress in Nutrition* 2002, 4 (suppl.1), 62-76.

133. Chopra, A.; Lavin, P.; Patwardhan, B.; Chitre, D. A 32-week randomized, placebo-controlled clinical evaluation of RA-11, an Ayurvedic drug, on osteoarthritis of the knees. *Journal of Clinical Rheumatology* 2004, 10(5), 236-245, doi: 10.1097/01.rhu.0000138087.47382.6d.

134. Belcaro, G.; Cesarone, M.R.; Dugall, M.; Pellegrini, L.; Ledda, A.; Grossi, M.G.; Togni, S.; Appendino, G. Efficacy and safety of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. *Alternative Medicine Review* 2010; 15(4), 337-344.

135. Rahimnia, A.-R.; Panahi, Y.; Alishiri, G.; Sharafi, M.; Sahebkar, A.

Impact of supplementation with curcuminoids on systemic inflammation in patients with knee osteoarthritis: Findings from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Drug Research* 2014; 65(10), 521-525, doi: 10.1055/s-0034-1384536.

136. Panda, S.K.; Nirvanashetty, S.; Parachur, V.A.; Mohanty, N.; Swain, T.

A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Curene® versus Placebo in Reducing Symptoms of Knee OA. *BioMed Research International* 2018; 5291945, doi: 10.1155/2018/5291945.

137. Belcaro, G.; Dugall, M.; Luzzi, R.; Hosoi, M.; Ledda, A.; Feragalli, B.; Hu, S.; Ganguly, A.; Eggenhoffner, R.; Corti, A.; Giacomelli, L. Phytoproflex®: Supplementary management of osteoarthrosis: A supplement registry. *Minerva Medica* 2018; 109 (2), 88-94, doi: 10.23736/S0026-4806.17.05460-X.

138. Chopra, A.; Saluja, M.; Kianifard, T.; Chitre, D.; Venugopalan, A. Long term effectiveness of RA-1 as a monotherapy and in combination with disease modifying anti-rheumatic drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* 2018; 9(3), 201-208, doi: 10.1016/j.jaim.2017.07.009.

139. Pelletier, JP.; Raynauld, JP.; Response to "Bio-optimized Curcuma longa extract is efficient on knee osteoarthritis pain: a double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study". *Arthritis Res Ther.* 2020; 22(1), 22, doi: 10.1186/s13075-020-2108-3.

140. Chopra, A.; Lavin, P.; Patwardhan, B.; Chitre, D. Randomized double blind trial of an ayurvedic plant derived formulation for treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Trial J Rheumatol.* 2000; 27(6), 1365-1372.

141. Bliddal, H.; Rosetzky, A.; Schlichting, P. et al. A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8(1), 9-12, doi: 10.1053/joca.1999.0264.

142. Altman, R.D.; Marcussen, K.C. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(11), 2531-2538, doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2531::aid-art433>3.0.co;2-j.

143. Wigler, I.; Grotto, I.; Caspi, D.; Yaron, M. The effects of Zintona EC (a ginger extract) on symptomatic gonarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage* 2003; 11(11), 783-789, doi: 10.1016/s1063-4584(03)00169-9.

144. Niempoog, S.; Pawa, KK.; Amatyakul, C. The efficacy of powdered ginger in osteoarthritis of the knee. *J Med Assoc Thai.* 2012; 95 Suppl 1, S59-S64.

-
145. Drozdov, V.; Kim, V.; Tkachenko, E.; Varvanina G. Influence of a specific ginger combination on gastropathy conditions in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *J Altern Complement Med.* 2012; 18(6), 583-588, doi: 10.1089/acm.2011.0202.
146. Paramdeep G. Efficacy and tolerability of ginger (*Zingiber officinale*) in patients of osteoarthritis of knee. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2013; 57(2), 177-183.
147. Chopra, A.; Saluja, M.; Tillu, G.; Sarmukkaddam, S.; Venugopalan, A.; Narsimulu, G.; Handa, R.; Sumantran, V. et al. Ayurvedic medicine offers a good alternative to glucosamine and celecoxib in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled equivalence drug trial. *Rheumatology* 2013; 52(8), 1408-1417, doi: 10.1093/rheumatology/kes414.
148. Mozaffari-Khosravi. H.; Naderi, Z.; Dehghan, A.; Nadjarzadeh, A.; Fallah Huseini H. Effect of Ginger Supplementation on Proinflammatory Cytokines in Older Patients with Osteoarthritis: Outcomes of a Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2016; 35(3), 209-218, doi: 10.1080/21551197.2016.1206762.
149. Chopra, A.; Saluja, M.; Tillu, G.; Venugopalan, A.; Narsimulu, G.; Handa, R.; Bichile, L.; Raut, A.; Sarmukkaddam, S.; Patwardhan, B. Comparable efficacy of standardized Ayurveda formulation and hydroxychloroquine sulfate (HCQS) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA): a randomized investigator-blind controlled study. *Clin Rheumatol.* 2012; 31(2), 259-269, doi: 10.1007/s10067-011-1809-z.
150. Aryaeian, N.; Shahram, F.; Mahmoudi, M.; Tavakoli, H.; Yousefi, B.; Arablou, T.; Jafari Karegar, S. The effect of ginger supplementation on some immunity and inflammation intermediate genes expression in patients with active Rheumatoid Arthritis. *Gene* 2019; 698, 179-185, doi: 10.1016/j.gene.2019.01.048.
151. Srivastava, K.C.; Mustafa, T. Ginger (*Zingiber officinale*) and rheumatic disorders. *Medical Hypotheses* 1989; 29(1), 25-28, doi: 10.1016/0306-9877(89)90162-X.
152. Srivastava, K.C.; Mustafa, T. Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Medical Hypotheses* 1992; 39(4), 342-348, doi: 10.1016/0306-9877(92)90059-L.
153. Haghighi, M.; Khalvat, A.; Toliat, T.; Jallaei, S. Comparing the effects of ginger (*Zingiber officinale*) extract and ibuprofen on patients with osteoarthritis. *Archives of Iranian Medicine* 2005; 8(4), 267-271.

-
154. Chopra, A.; Saluja, M.; Tillu, G.; Venugopalan, A.; Sarmukaddam, S.; Raut, A.K.; Bichile, L.; Narsimulu, G.; Handa, R.; Patwardhan, B. A randomized controlled exploratory evaluation of standardized ayurvedic formulations in symptomatic osteoarthritis knees: A Government of India NMITLI project. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2011; 2011, 724291, doi: 10.1155/2011/724291.
155. Chopra, A.; Saluja, M.; Tillu, G.; Venugopalan, A.; Narsimulu, G.; Sarmukaddam, S.; Patwardhan, B. Evaluating higher doses of Shunthi - Guduchi formulations for safety in treatment of osteoarthritis knees: A Government of India NMITLI arthritis project. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* 2012; 3(1), 38-44, doi: 0.4103/0975-9476.93948.
156. Majima, T.; Inoue, M.; Kasahara, Y.; Onodera, T.; Takahashi, D.; Minami, A. Effect of the Japanese herbal medicine, Boiogito, on the osteoarthritis of the knee with joint effusion. *Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy and Technology* 2012; 4(1), 3, doi: 10.1186/1758-2555-4-3.
157. Nipanikar, S.U.; Saluja, M.; Kuber, V.V.; Kadbhane, K.P.; Chopra, A.; Khade, N.R. An open label, prospective, clinical study on a polyherbal formulation in osteoarthritis of knee. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* 2013, 4(1), 33-39, doi: 10.4103/0975-9476.109549.
158. Bolognesi, G.; Belcaro, G.; Feragalli, B.; Cornelli, U.; Cotellesse, R.; Hu, S.; Dugall, M. Movardol® (N-acetylglucosamine, Boswellia serrata, ginger) supplementation in the management of knee osteoarthritis: Preliminary results from a 6-month registry study *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2016; 20(24), 5198-5204.
159. Conrozier, T.; Renevier, J.-L.; Parisaux, J.-M.; Balblanc, J.-C. Predictive factors of adherence to an association of glucosamine sulfate, copper, and ginger extracts in patients with symptomatic osteoarthritis: A prospective open-label French noninterventional study (the PREDOA study). *Patient Preference and Adherence* 2019, 13, 915-921, doi: 10.2147/PPA.S200892.
160. Rondanelli, M.; Riva, A.; Allegrini, P.; Faliva, M.A.; Naso, M.; Peroni, G.; Nichetti, M.; Gasparri, C.; Spadaccini, D.; Iannello, G.; Infantino, V.; Fazia, T.; Bernardinelli, L.; Perna, S. The use of a new food-grade lecithin formulation of highly standardized ginger (*Zingiber officinale*) and acmella oleracea extracts for the treatment of pain and inflammation in a group of subjects with moderate knee osteoarthritis. *Journal of Pain Research* 2020; 13, 761-770, doi: 10.2147/JPR.S214488.

-
161. Kanashetti, D.S.; Byadgi, P.S.; Dwivedi, K.N. A randomised clinical trial evaluating effectiveness of Guduchi and Shunthi kvatha in Amavata(Rheumatoid arthritis) in comparison with indomethacin. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* 2020; 11 (2), 1936-1943, doi: 10.26452/ijrps.v11i2.2111.
162. Belcaro, G.; Cesarone, M.R.; Feragalli, B.; Cotellesse, R.; Hu, S.; Dugall, M.; Hosoi, M.; Scipione, C.; Scipione, V.; Maione, C. Management of symptoms, pain and mobility with supplementary managements (including Movardol Forte) in osteoarthritis: A 6-month, morphology supplement study. *Minerva Ortopedica e Traumatologica* 2021; 71(4), 160-167, doi: 10.23736/S0394-3410.20.04008-4.
163. Haghighi, M.; Khalvat, A.; Toliyat, T. The Treatment Period-Dependent Effects of Ginger Extract (*Zingiber officinale*) and Ibuprofen in Patients with Osteoarthritis. *Recent Progress in Medicinal Plants* 2010; Drug Plants III, 29, 237-246.
164. Rondanelli, M.; Riva, A.; Morazzoni, P.; Allegrini, P.; Faliva, MA.; Naso, M.; Miccono, M.; Peroni, G.; Degli Agosti, I.; Perna, S. The effect and safety of highly standardized Ginger (*Zingiber officinale*) and Echinacea (*Echinacea angustifolia*) extract supplementation on inflammation and chronic pain in NSAIDs poor responders. A pilot study in subjects with knee arthrosis. *Natural Product Research* 2017; 31(11): 1309-1313. doi: 10.1080/14786419.2016.1236097.
165. Godbole, A.; Sweta, KM.; Abhinav, O., Singh, O.P. The effect of *T.Cordifolia* and *Z.Officinale* in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research* 2019; 9, 4, 1-9.
166. Nipanikar, S.U.; Deshpande, S.; Bhosale, A.H.; Jadhav-Shinde, M.V. A clinical study to evaluate efficacy and safety of AHPL/AYTAB/0313 tablet in subjects suffering from osteoarthritis of knee(s). *Journal of Family Medicine and Primary Care* 2020; 9, 1, 61-68.
167. Rein, E.; Kharazmi, A.; Winther, K. A herbal remedy, Hyben Vital (stand. powder of a subspecies of *Rosa canina* fruits), reduces pain and improves general wellbeing in patients with osteoarthritis—a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Phytomedicine* 2004; 11, 383–391, doi: 10.1016/j.phymed.2004.01.001.
168. Winther. K.; Apel, K.; Thamsborg, G. A powder made from seeds and shells of a rose-hip subspecies (*Rosa canina*) reduces symptoms of knee and hip osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Scand J Rheumatol* 2005;34(4): 302-308, doi: 10.1080/03009740510018624.

-
169. Willich, SN.; Rossnagel, K.; Roll, S.; Wagner, A.; Mune, O.; Erlendson, J.; Kharazmi, A.; Sørensen, H., Winther, K. Rose hip herbal remedy in patients with rheumatoid arthritis - a randomised controlled trial. *Phytomedicine* 2010; 17(2): 87-93, doi: 10.1016/j.phymed.2009.09.003.
170. Kirkeskov, B.; Christensen, R.; Bügel, S.; Bliddal, H.; Danneskiold-Samsøe, B.; Christensen, L.P.; Andersen, J.R. The effects of rose hip (*Rosa canina*) on plasma antioxidative activity and C-reactive protein in patients with rheumatoid arthritis and normal controls: A prospective cohort study. *Phytomedicine* 2011; 18(11), 953-958, doi: 10.1016/j.phymed.2011.02.008.
171. Christensen, R.; Tarp, S.; Altman, R.D.; Henriksen, M.; Furst, D.E.; Bartels, E.M.; Klokke, L.; Boesen, M.; Holm, C.C.; Danneskiold-Samsøe, B.; Bliddal, H. Comparing different preparations and doses of rosehip powder in patients with osteoarthritis of the knee: an exploratory randomized active-controlled trial. *International Journal of Clinical Rheumatology* 2014; 9(3), 267-278, doi: 10.2217/IJR.14.13.
172. Kimmatkar, N.; Thawani, V.; Hingorani, L.; Khiyani, R. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee – A randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine* 2003; 10(1), 3-7, doi: 10.1078/094471103321648593.
173. Sengupta, K.; Alluri, KV.; Satish, AR.; Mishra, S.; Golakoti, T.; Sarma, KV.; Dey, D.; Raychaudhuri, SP. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin® for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10, R85, doi: :10.1186/ar2461.
174. Sengupta, K.; Krishnaraju, AV.; Vishal, AA.; Mishra, A.; Trimurtulu, G.; Sarma, KV.; Raychaudhuri, SK.; Raychaudhuri, SP. Comparative efficacy and tolerability of 5-Loxin and Aflapin Against osteoarthritis of the knee: a double blind, randomized, placebo controlled clinical study. *International Journal of Medical Sciences* 2010; 7(6), 366-377, doi: 10.7150/ijms.7.366.
175. Vishal, A.; Mishra, A.; Raychaudhuri, S. A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of aflapin in subjects with osteoarthritis of knee. *International Journal of Medical Sciences* 2011; 8(7), 615-622, doi: 10.7150/ijms.8.615.
176. Ricci, M.; Micheloni, G. M.; Berti, M.; Perusi, F.; Sambugaro, E.; Vecchini, E.; Magnan, B. Clinical comparison of oral administration and viscosupplementation of hyaluronic acid

-
- (HA) in early knee osteoarthritis. *Musculoskeletal Surgery* 2017; 101(1), 45-49, doi: 10.1007/s12306-016-0428-x.
177. Karimifar, M.; Soltani, R.; Hajhashemi, V.; Sarrafchi, S. Evaluation of the effect of *Elaeagnus angustifolia* alone and combined with *Boswellia thurifera* compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Clinical Rheumatology* 2017; 36(8), 1849-1853, doi: 10.1007/s10067-017-3603-z.
178. Majeed, M.; Majeed, S.; Narayanan, NK., Nagabhushanam, K. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of a novel *Boswellia serrata* extract in the management of osteoarthritis of the knee. *Phytotherapy Research* 2019; 33(5), 1457-1468, doi: 10.1002/ptr.6338.
179. Kulkarni, PD., Damle, ND., Singh, S., Yadav, K.S., Ghante, M.R., Bhaskar, V.H., Hingorani, L., Gota, VS. Double-blind trial of solid lipid *Boswellia serrata* particles (SLBSP) vs. standardized *Boswellia serrata* gum extract (BSE) for osteoarthritis of knee. *Drug Metab Pers Ther.* 2020; 35(2), 20200104, doi: 10.1515/dmpt-2020-0104.
180. Sander, O.; Herborn, G.; Rau, R. Is H15 (resin extract of *Boswellia serrata*, "incense") a useful supplement to established drug therapy of chronic polyarthritis? Results of a double-blind pilot study. *Z Rheumatol* 1998; 57(1): 11-16, doi: 10.1007/s003930050051.
181. Liu, X.; Hunter, DJ.; Eyles, J.; McLachlan, AJ.; Adiwidjaja, J.; Eagles, SK.; Wang, X. Pharmacokinetic assessment of constituents of *Boswellia serrata*, pine bark extracts, curcumin in combination including methylsulfonylmethane in healthy volunteers. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2020; 72(1), 121-131, doi: 10.1111/jphp.13184.
182. Liu, X.; Robbins, S.; Eyles, J.; Fedorova, T.; Virk, S.; Deveza, LA.; McLachlan, AJ.; Hunter DJ. Efficacy and safety of a supplement combination on hand pain among people with symptomatic hand osteoarthritis an internet-based, randomised clinical trial the RADIANT study. *Osteoarthritis Cartilage* 2021; 29(5), 667-677, doi: 10.1016/j.joca.2021.01.011.
183. Mathur, A.K. Multicentre clinical evaluation of 'Eazmov Plus': A polyherbal formulation in arthritic patients. *JK Practitioner* 2000; 7(2), 149-152.
184. Sontakke, S.; Thawani, V.; Pimpalkhute, S.; Kabra, P.; Babhulkar, S.; Hingorani, L. Open, randomized, controlled clinical trial of *Boswellia serrata* extract as compared to valdecoxib in osteoarthritis of knee. *Indian Journal of Pharmacology* 2007; 39 (1), 27-29, doi: 10.4103/0253-7613.30759.

-
185. Rani, P.U.; Naidu, M. Clinical efficacy and safety evaluation of eazmov plus in rheumatoid arthritis. *Phytomedica* 2006; 7, 1-7.
186. Spinks, K.; Scaffidi, J.J. In vivo osteoinduction: Evaluating 2-beta coxatene as an immunoinductive compound and novel ingredient for joint support. *Integrative Medicine* 2016; 15(5), 34-44.
187. Brunello, E. Study on the clinical efficacy of therapy in mild to moderate degree knee arthrosis only through oral chondroprotection. *Minerva Ortopedica e Traumatologica* 2018; 69(1), 12-15, doi: 10.23736/S0394-3410.17.03844-9.
188. Srivastava, S.; Chaudhary, J.A.; Girandola, R.N. Effect of E-OA-07 on improving joint health and mobility in individuals with knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Journal of Pain Research* 2019, 12, 3365-3379, doi: 10.2147/JPR.S231237.
189. Amalraj, A.; Jacob, J.; Varma, K.; Kunnumakkara, A.B.; Divya, C.; Gopi, S. Acujoint™, a highly efficient formulation with natural bioactive compounds, exerts potent anti-arthritis effects in human osteoarthritis – A pilot randomized double blind clinical study compared to combination of glucosamine and chondroitin. *Journal of Herbal Medicine* 2019, 17-18, 100276, doi: 10.1016/j.hermed.2019.100276.
190. Italiano, G.; Raimondo, M.; Giannetti, G.; Gargiulo, A. Benefits of a Food Supplement Containing "yes" Boswellia serrata and Bromelain for Improving the Quality of Life in Patients with Osteoarthritis: A Pilot Study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2020; 26(2), 123-129, doi: 10.1089/acm.2019.0258.
191. Modak, M.; Barde, M. Efficacy of an Ayurvedic Formulation for Mild-to-moderate Osteoarthritis: A Phase 3, Randomized Controlled Study. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2017; 23(1), 26-33.
192. Riaz, A.; Daniyal, M.; Ghauri, M.I.; Alam, H.; Zaidi, S.F.; Usmanghani, K.; Wei Wang. To evaluate the efficacy and safety of CartiNovex plus tablet in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018; 31(5), 2033-2040.
193. Noack, W.; Fischer, M.; Förster, K.K.; Rovati, L.C.; Setnikar, I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2(1): 51-59, doi: 10.1016/s1063-4584(05)80006-8.
194. Müller-Fassbender, H.; Bach, G.L.; Haase, W.; Rovati, L.C.; Setnikar, I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2(1): 61-69, doi: 10.1016/s1063-4584(05)80007-x.

-
195. Qiu, GX.; Gao, SN.; Giacobelli, G.; Rovati, L.; Setnikar, I. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Drug Research* 1998; 48(5), 469-474.
196. Leffler, CT.; Philippi, AF.; Leffler, SG.; Mosure, JC.; Kim, PD. Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Military Medicine* 1999; 164(2), 85-91.
197. Houpt, JB.; McMillan, R.; Wein, C.; Paget-Dellio, SD. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee; *J Rheumatol.* 1999; 26(11), 2423-2430.
198. Rindone, JP.; Hiller, D.; Collacott, E.; Nordhaugen, N.; Arriola, G. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med.* 2000; 172(2), 91-94, doi: 10.1136/ewjm.172.2.91.
199. Das, A Jr.; Hammad, TA. Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8(5), 343-350, doi: 10.1053/joca.1999.0308.
200. Reginster, JY.; Deroisy, R.; Rovati, LC.; Lee, RL.; Lejeune, E.; Bruyere, O.; Giacobelli, G.; Henrotin, Y.; Dacre, JE.; Gossett, C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357(9252), 251-256, doi: 10.1016/S0140-6736(00)03610-2.
201. Rubin, BR.; Talent, JM.; Kongtawelert, P.; Pertusi, RM.; Forman, MD.; Gracy RW. Oral polymeric N-acetyl-D-glucosamine and osteoarthritis. *The Journal of the American Osteopathic Association* 2001; 101(6), 339-344.
202. Hughes, R.; Carr, A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(3), 279-284, doi: 10.1093/rheumatology/41.3.279.
203. Pavelká, K.; Gatterová, J.; Olejarová, M.; Machacek, S.; Giacobelli, G.; Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med.* 2002; 162(18), 2113-2123, doi: 10.1001/archinte.162.18.2113.
204. Nowlan, C.; Wetmore, S. Short report: ibuprofen versus glucosamine sulfate. Treating osteoarthritis pain. *Can Fam Physician.* 2003; 49, 1632-1634.

-
205. Braham, R.; Dawson, B.; Goodman, C. The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain. *Br J Sports Med.* 2003, 37(1), 45-49, doi: 10.1136/bjsm.37.1.45.
206. Bruyere, O.; Pavelka, K.; Rovati, LC.; Deroisy, R.; Olejarova, M.; Gatterova, J.; Giacobelli, G.; Reginster, JY. Glucosamine sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies. *Menopause* 2004; 11(2), 138-143, doi: 10.1097/01.gme.0000087983.28957.5d.
207. Cibere, J.; Kopec, JA.; Thorne, A.; Singer, J.; Canvin, J.; Robinson, DB.; Pope, J.; Hong, P.; Grant, E. Esdaile JM. Randomized, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 51(5), 738-745, doi: 10.1002/art.20697.
208. McAlindon, T., Formica, M.; LaValley, M.; Lehmer, M.; Kabbara, K. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an internet-based randomized double-blind controlled trial. *The American Journal of Medicine.* 2004; 117(9), 643-649, doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.023.
209. Alekseeva, LI.; Chichasova, NV.; Benevolenskaia, LI.; Nasonov, EL.; Mendel', OI. Combined medication ARTRA in the treatment of osteoarthrosis; *Terapevticheskii arkhiv* 2005; 77(11), 69-75.
210. Cibere, J.; Thorne, A.; Kopec, JA.; Singer, J.; Canvin, J.; Robinson, DB.; Pope, J.; Hong, P.; Grant, E.; Lobanok, T.; Ionescu, M.; Poole, AR.; Esdaile, JM. Glucosamine sulfate and cartilage type II collagen degradation in patients with knee osteoarthritis: randomized discontinuation trial results employing biomarkers. *J Rheumatol.* 2005; 32(5), 896-902.
211. Qiu, GX.; Weng, XS.; Zhang, K.; Zhou, YX.; Lou, SQ.; Wang, YP.; Li, W.; Zhang, H.; Liu Y. A multi-center, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydrochloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis. *Chinese Medical Journal* 2005; 85(43), 3067-3070.
212. Clegg, DO.; Reda, DJ.; Harris, CL.; Klein, MA.; O'Dell, JR.; Hooper, MM.; Bradley, JD.; Bingham, CO.; Weisman, MH.; Jackson, CG.; Lane, NE.; Cush, JJ.; Moreland, LW.; Schumacher, HR Jr.; Oddis, CV.; Wolfe, F.; Molitor, JA.; Yocum, DE.; Schnitzer, TJ.; Furst, DE.; Sawitzke, AD.; Shi, H.; Brandt, KD.; Moskowitz, RW.; Williams, HJ. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006; 354(8), 795-808, doi: 10.1056/NEJMoa052771.

-
213. Herrero-Beaumont, G.; Ivorra, JA.; Del Carmen Trabado, M.; Blanco, FJ.; Benito, P.; Martín-Mola, E.; Paulino, J.; Marengo, JL.; Porto, A.; Laffon, A.; Araújo, D.; Figueroa, M.; Branco, J. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(2): 555-567, doi: 10.1002/art.22371.
214. Dudek, A.; Raczkiwicz-Papierska, A.; Tlustochowicz, W. Efficacy of glucosamine sulfate treatment in patients with osteoarthritis. *Pol Merkur Lekarski.* 2007; 22(129), 204-207.
215. Zhang, WB.; Zhuang, CY.; Li, JM.; Yang, ZP.; Chen, XL. Efficacy and safety evaluation of glucosamine hydrochloride in the treatment of osteoarthritis. *Chinese Journal of Surgery* 2007; 45(14), 998-1001.
216. Mehta, K.; Gala, J.; Bhasale, S.; Naik, S.; Modak, M.; Thakur, H.; Deo, N.; Miller, MJ. Comparison of glucosamine sulfate and a polyherbal supplement for the relief of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial [ISRCTN25438351]. *BMC Complement Altern Med.* 2007; 7, 34, doi: 10.1186/1472-6882-7-34.
217. Messier, SP.; Mihalko, S.; Loeser, RF.; Legault, C.; Jolla, J.; Pfruender, J.; Prosser, B.; Adrian, A.; Williamson, JD. Glucosamine/chondroitin combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15(11), 1256-1266, doi: 10.1016/j.joca.2007.04.016.
218. Gang, X.; Gao, L. Therapeutic results of glucosamine hydrochloride for knee degenerative osteoarthritis. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery* 2008; 22(1), 29-31.
219. Kawasaki, T.; Kurosawa, H.; Ikeda, H.; Kim, SG.; Osawa, A.; Takazawa, Y.; Kubota, M.; Ishijima, M. Additive effects of glucosamine or risedronate for the treatment of osteoarthritis of the knee combined with home exercise: a prospective randomized 18-month trial. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2008; 26(3), 279-87, doi: 10.1007/s00774-007-0813-5.
220. Frestedt, JL.; Walsh, M.; Kuskowski, MA.; Zenk, JL. A natural mineral supplement provides relief from knee osteoarthritis symptoms: a randomized controlled pilot trial. *Nutr J.* 2008; 7, 9, doi: 10.1186/1475-2891-7-9.
221. Rozendaal, RM.; Koes, BW.; van Osch, GJ.; Uitterlinden, EJ.; Garling, EH.; Willemsen, SP.; Ginai, AZ.; Verhaar, JA.; Weinans, H.; Bierma-Zeinstra, SM. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008; 148(4), 268-277, doi: 10.7326/0003-4819-148-4-200802190-00005.

-
222. Sawitzke, AD.; Shi, H.; Finco, MF.; Dunlop, DD.; Bingham, CO.; Harris, CL.; Singer, NG.; Bradley, JD.; Silver, D.; Jackson, CG.; Lane, NE.; Oddis, CV.; Wolfe, F.; Lisse, J.; Furst, DE.; Reda, DJ.; Moskowitz, RW.; Williams, HJ.; Clegg, DO. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(10), 3183-3191, doi: 10.1002/art.23973.
223. Matsuno, H.; Nakamura, H.; Katayama, K.; Hayashi, S.; Kano, S.; Yudoh, K.; Kiso, Y. Effects of an oral administration of glucosamine-chondroitin-quercetin glucoside on the synovial fluid properties in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2009; 73(2), 288-292, doi: 10.1271/bbb.80418.
224. Rozendaal, RM.; Uitterlinden, EJ.; van Osch, GJ.; Garling, EH.; Willemsen, SP.; Ginai, AZ.; Verhaar, JA.; Weinans, H.; Koes, BW.; Bierma-Zeinstra, SM. Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17(4), 427-432, doi: 10.1016/j.joca.2008.05.022.
225. Martí-Bonmatí, L.; Sanz-Requena, R.; Rodrigo, JL.; Alberich-Bayarri, A.; Carot, JM. Glucosamine sulfate effect on the degenerated patellar cartilage: preliminary findings by pharmacokinetic magnetic resonance modeling. *Eur Radiol.* 2009; 19(6), 1512-1518, doi: 10.1007/s00330-008-1286-1.
226. Gruenwald, J.; Petzold, E.; Busch, R.; Petzold, HP.; Graubaum, HJ. Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis. *Advances in Therapy.* 2009; 26(9), 858-871, doi: 10.1007/s12325-009-0060-3.
227. Petersen, SG.; Saxne, T.; Heinegard, D.; Hansen, M.; Holm, L.; Koskinen, S.; Stordal, C.; Christensen, H.; Aagaard, P.; Kjaer, M. Glucosamine but not ibuprofen alters cartilage turnover in osteoarthritis patients in response to physical training. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18(1), 34-40, doi: 10.1016/j.joca.2009.07.004.
228. Ng, NT.; Heesch, K.; Brown, W.; Efficacy of a progressive walking program and glucosamine sulphate supplementation on osteoarthritic symptoms of the hip and knee: a feasibility trial. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(1), R25, doi: 10.1186/ar2932.
229. Wangroongsub, Y.; Tanavalee, A.; Wilairatana, V.; Ngarmukos, S. Comparable clinical outcomes between glucosamine sulfate-potassium chloride and glucosamine sulfate sodium chloride in patients with mild and moderate knee osteoarthritis: a randomized, double-blind study. *J Med Assoc Thai.* 2010; 93(7), 805-811.

-
230. Wilkens, P.; Scheel, IB.; Grundnes, O.; Hellum, C.; Storheim, K. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304(1), 45-52, doi: 10.1001/jama.2010.893.
231. Sawitzke, AD.; Shi, H.; Finco, MF.; Dunlop, DD.; Harris, CL.; Singer, NG.; Bradley, JD.; Silver, D.; Jackson, CG.; Lane, NE.; Oddis, CV.; Wolfe, F.; Lisse, J.; Furst, DE.; Bingham, CO.; Reda, DJ.; Moskowitz, RW.; Williams, HJ.; Clegg, DO. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(8), 1459-1464, doi: 10.1136/ard.2009.120469.
232. Heisel, J.; Kipshoven, C. Treatment of osteoarthritis with crystalline glucosamine sulfate. Results of the IDEAL-study. *MMW Fortschr Med*. 2011; 153 Suppl 3, 95-100.
233. Cahlin, BJ.; Dahlström, L. No effect of glucosamine sulfate on osteoarthritis in the temporomandibular joints--a randomized, controlled, short-term study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 2011; 112(6), 760-766, doi: 10.1016/j.tripleo.2011.06.012.
234. Selvan, T.; Rajiah, K.; Nainar, MS.; Mathew, EM. A clinical study on glucosamine sulfate versus combination of glucosamine sulfate and NSAIDs in mild to moderate knee osteoarthritis. *Scientific World Journal*. 2012; 2012, 902676, doi: 10.1100/2012/902676.
235. Kubový, P.; Mensíková, L.; Kůrková, E.; Lopot, F.; Hojka, V.; Jelen, K. Influence of SYSADOA group chemicals on progression of human knee joint osteoarthritis: new objective evaluation method - measuring of rheological properties in vivo. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012; 33(6), 651-659.
236. Durmus, D.; Alayli, G.; Bayrak, IK.; Canturk, F. Assessment of the effect of glucosamine sulfate and exercise on knee cartilage using magnetic resonance imaging in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled clinical trial. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2012; 25(4), 275-284, doi: 10.3233/BMR-2012-0336.
237. Kanzaki, N.; Saito, K.; Maeda, A.; Kitagawa, Y.; Kiso, Y.; Watanabe, K.; Tomonaga, A.; Nagaoka, I.; Yamaguchi, H. Effect of a dietary supplement containing glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and quercetin glycosides on symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sci Food Agric*. 2012; 92(4), 862-869, doi: 10.1002/jsfa.4660.

-
238. Durmus, D.; Alayli, G.; Aliyazicioglu, Y.; Buyukakincak, O.; Canturk, F. Effects of glucosamine sulfate and exercise therapy on serum leptin levels in patients with knee osteoarthritis: preliminary results of randomized controlled clinical trial. *Rheumatol Int.* 2013; 33(3), 593-599, doi: 10.1007/s00296-012-2401-9.
239. Catanzaro, R.; Lorenzetti, A.; Solimene, U.; Zerbinati, N.; Milazzo, M.; Celep, G.; Sapienza, C.; Italia, A.; Polimeni, A.; Marotta, F. Testing a novel bioactive marine nutraceutical on osteoarthritis patients. *Acta Biomed.* 2013; 84(1), 30-37.
240. Belcaro, G.; Dugall, M.; Luzzi, R.; Ledda, A.; Pellegrini, L.; Cesarone, MR.; Hosoi, M.; Errichi, M. Meriva®+Glucosamine versus Chondroitin+Glucosamine in patients with knee osteoarthritis: an observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18(24), 3959-3963.
- 241 . Kwok, CK.; Roemer, FW.; Hannon, MJ.; Moore, CE.; Jakicic, JM.; Guermazi, A.; Green, SM.; Evans, RW.; Boudreau, R. Effect of oral glucosamine on joint structure in individuals with chronic knee pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(4), 930-939, doi: 10.1002/art.38314.
242. Armagan, O.; Yilmazer, S.; Calisir, C.; Ozgen, M.; Tascioglu, F.; Oner, S.; Akcar, N. Comparison of the symptomatic and chondroprotective effects of glucosamine sulphate and exercise treatments in patients with knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2015; 28(2), 287-293, doi: 10.3233/BMR-140516.
243. Fransen, M.; Agaliotis, M.; Nairn, L.; Votrubec, M.; Bridgett, L.; Su, S.; Jan, S.; March, L.; Edmonds, J.; Norton, R.; Woodward, M.; Day, R. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. LEGS study collaborative group. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(5), 851-858, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
244. Provenza, J.; Shinjo, S.; Silva, J.; Peron, C.; Rocha, F. Combined glucosamine and chondroitin sulfate, once or three times daily, provides clinically relevant analgesia in knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015; 34(8), 1455-1462, doi: 10.1007/s10067-014-2757-1.
245. Kanzaki, N.; Ono, Y.; Shibata, H.; Moritani, T. Glucosamine-containing supplement improves locomotor functions in subjects with knee pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Interv Aging.* 2015; 10, 1743-53, doi: 10.2147/CIA.S93077.
246. Hochberg, MC.; Martel-Pelletier, J.; Monfort, J.; Möller, I.; Castillo, JR.; Arden, N.; Berenbaum, F.; Blanco, FJ.; Conaghan, PG.; Doménech, G.; Henrotin, Y.; Pap, T.; Richette, P.; Sawitzke, A.; du Souich, P.; Pelletier, JP. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial

versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(1), 37-44, doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.

247. Lugo, JP.; Saiyed, ZM.; Lane, NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J.* 2016; 15, 14, doi: 10.1186/s12937-016-0130-8.

248. Notarnicola, A.; Maccagnano, G.; Moretti, L.; Pesce, V.; Tafuri, S.; Fiore, A.; Moretti, B. Methylsulfonylmethane and boswellic acids versus glucosamine sulfate in the treatment of knee arthritis: Randomized trial. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016; 29(1), 140-146, doi: 10.1177/0394632015622215.

249. Tsuji, T.; Yoon, J.; Kitano, N.; Okura, T.; Tanaka, K. Effects of N-acetyl glucosamine and chondroitin sulfate supplementation on knee pain and self-reported knee function in middle-aged and older Japanese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aging Clin Exp Res.* 2016; 28(2), 197-205, doi: 10.1007/s40520-015-0412-6.

250. Sterzi, S.; Giordani, L.; Morrone, M.; Lena, E.; Magrone, G.; Scarpini, C.; Milighetti, S.; Pellicciari, L.; Bravi, M.; Panni, I.; Ljoka, C.; Bressi, F.; Foti, C. The efficacy and safety of a combination of glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and bio-curcumin with exercise in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016; 52(3), 321-330.

251. Kongtharvonskul, J.; Woratanarat, P.; McEvoy, M.; Attia, J.; Wongsak, S.; Kawinwonggowit, V.; Thakkinstian, A. Efficacy of glucosamine plus diacerein versus monotherapy of glucosamine: a double-blind, parallel randomized clinical trial. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18(1), 233, doi: 10.1186/s13075-016-1124-9.

252. Roman-Blas, JA.; Castañeda, S.; Sánchez-Pernaute, O.; Largo, R.; Herrero-Beaumont, G. Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(1), 77-85, doi: 10.1002/art.39819.

253. Lubis, AMT.; Siagian, C.; Wonggokusuma, E.; Marsetyo, AF.; Setyohadi, B. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones.* 2017; 49(2), 105-111.

-
254. Puigdellivol, J.; Comellas Berenger, C.; Pérez Fernández, M.Á.; Cowalinsky Millán, JM.; Carreras Vidal, C.; Gil Gil, I.; Martínez Pagán, J.; Ruiz Nieto, B.; Jiménez Gómez, F.; Comas Figuerola, FX.; Aguilar Hernández, ME. Effectiveness of a Dietary Supplement Containing Hydrolyzed Collagen, Chondroitin Sulfate, and Glucosamine in Pain Reduction and Functional Capacity in Osteoarthritis Patients. *J Diet Suppl.* 2019; 16(4), 379-389, doi: 10.1080/19390211.2018.1461726.
255. Navarro, SL.; Herrero, M.; Martinez, H.; Zhang, Y.; Ladd, J.; Lo, E.; Shelley, D.; Randolph, TW.; Lampe, JW.; Lampe, PD. Differences in Serum Biomarkers Between Combined Glucosamine and Chondroitin Versus Celecoxib in a Randomized, Double-blind Trial in Osteoarthritis Patients. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2020; 19(2), 190-201, doi: 10.2174/1871523018666190115094512.
256. Thomas, JV.; Smina, TP.; Khanna, A.; Kunnumakkara, AB.; Maliakel, B.; Mohanan, R.; Krishnakumar, IM. Influence of a low-dose supplementation of curcumagalactomannoside complex (CurQfen) in knee osteoarthritis: A randomized, open-labeled, active-controlled clinical trial. *Phytother Res.* 2021; 35(3), 1443-1455, doi: 10.1002/ptr.6907.
257. Zhang, J.; Ge, R.; Yang, Z. Effect of celecoxib combined with glucosamine hydrochloride in promoting the functional recovery and decreasing the inflammatory factor levels in patients with knee osteoarthritis. *Pak J Pharm Sci.* 2021; 34(3(Special)), 1277-1282.
258. Ammendolia, A.; Marotta, N.; Marinaro, C.; Demeco, A.; Mondardini, P.; Costantino, C. The synergic use of the High Power Laser Therapy and Glucosamine sulfate in Knee osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Acta Biomed.* 2021; 92(3), e2021237, doi: 10.23750/abm.v92i3.10952.
259. Wang, SJ.; Wang, YH.; Huang, LC. Liquid combination of hyaluronan, glucosamine, and chondroitin as a dietary supplement for knee osteoarthritis patients with moderate knee pain: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(40), e27405, doi: 10.1097/MD.00000000000027405.
260. Nakamura, H.; Masuko, K.; Yudoh, K.; Kato, T.; Kamada, T.; Kawahara, T. Effects of glucosamine administration on patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2007; 27(3), 213-218, doi: 10.1007/s00296-006-0197-1.
261. Morreale, P.; Manopulo, R.; Galati, M.; Boccanera, L.; Saponati, G.; Bocchi, L. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1996; 23(8), 1385-1391.

-
262. Bourgeois, P.; Chales, G.; Dehais, J.; Delcambre, B.; Kuntz, JL.; Rozenberg, S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day vs placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 Suppl A, 25-30, doi: 10.1016/s1063-4584(98)80008-3.
263. Bucsi, L.; Poór, G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998; 6 Suppl A, 31-36, doi: 10.1016/s1063-4584(98)80009-5.
264. Verbruggen, G.; Goemaere, S.; Veys, EM. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998; 6 Suppl A, 37-38, doi: 10.1016/s1063-4584(98)80010-1.
265. Uebelhart, D.; Thonar, EJ.; Delmas, PD.; Chantraine, A.; Vignon, E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998; 6 Suppl A, 39-46, doi: 10.1016/s1063-4584(98)80011-3.
266. Mazieres, B.; Combe, B.; Phan Van, A.; Tondut, J.; Grynfeldt, M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol*. 2001; 28(1), 173-181.
267. Rovetta, G.; Monteforte, P.; Molfetta, G.; Balestra, V. Chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands. *Int J Tissue React*. 2002; 24(1), 29-32.
268. Rovetta, G.; Monteforte, P.; Molfetta, G.; Balestra, V. A two-year study of chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands: behavior of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction. *Drugs Exp Clin Res*. 2004; 30(1), 11-16.
269. Verbruggen, G.; Goemaere, S.; Veys, EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol*. 2002; 21(3), 231-243, doi: 10.1007/s10067-002-8290-7.
270. Uebelhart, D.; Malaise, M.; Marcolongo, R.; de Vathaire, F.; Piperno, M.; Mailleux, E.; Fioravanti, A.; Matoso, L.; Vignon, E. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004; 12(4), 269-276, doi: 10.1016/j.joca.2004.01.004.
271. Michel, BA.; Stucki, G.; Frey, D.; De Vathaire, F.; Vignon, E.; Bruehlmann, P.; Uebelhart, D. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(3), 779-786, doi: 10.1002/art.20867.

-
272. Mazières, B.; Hucher, M.; Zaïm, M.; Garnero, P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(5), 639-645, doi: 10.1136/ard.2006.059899.
273. Kahan, A.; Uebelhart, D.; De Vathaire, F.; Delmas, PD.; Reginster, JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(2), 524-533, doi: 10.1002/art.24255.
274. Möller, I.; Pérez, M.; Monfort, J.; Benito, P.; Cuevas, J.; Perna, C.; Doménech, G.; Herrero, M.; Montell, E.; Vergés, J. Effectiveness of chondroitin sulphate in patients with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18 Suppl 1, S32-S40, doi: 10.1016/j.joca.2010.01.018.
275. Wildi, LM.; Raynauld, JP.; Martel-Pelletier, J.; Beaulieu, A.; Bessette, L.; Morin, F.; Abram, F.; Dorais, M.; Pelletier, JP. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(6), 982-989, doi: 10.1136/ard.2010.140848.
276. Gabay, C.; Medinger-Sadowski, C.; Gascon, D.; Kolo, F.; Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(11), 3383-3391, doi: 10.1002/art.30574.
277. Railhac, JJ.; Zaim, M.; Saurel, AS.; Vial, J.; Fournie, B. Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Clin Rheumatol.* 2012; 31(9), 1347-1357, doi: 10.1007/s10067-012-2022-4.
278. Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyère O, Reginster JY. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21(1), 22-27, doi: 10.1016/j.joca.2012.09.017.
279. Pelletier, JP.; Raynauld, JP.; Beaulieu, AD.; Bessette, L.; Morin, F.; de Brum-Fernandes, AJ.; Delorme, P.; Dorais, M.; Paiement, P.; Abram, F.; Martel-Pelletier, J. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18(1), 256, doi: 10.1186/s13075-016-1149-0.

-
280. Tío, L.; Orellana, C.; Pérez-García, S.; Piqueras, L.; Escudero, P.; Juarranz, Y.; Garcia-Giralt, N.; Montañés, F.; Farran, A.; Benito, P.; Gomariz, RP.; Sanz, MJ.; Monfort, J. Effect of chondroitin sulphate on synovitis of knee osteoarthritic patients. *Med Clin (Barc)*. 2017; 149(1), 9-16, doi: 10.1016/j.medcli.2016.12.045.
281. Reginster, JY.; Dudler, J.; Blicharski, T.; Pavelka, K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(9), 1537-1543, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.
282. Morita, M.; Yamada, K.; Date, H.; Hayakawa, K.; Sakurai, H.; Yamada, H. Efficacy of Chondroitin Sulfate for Painful Knee Osteoarthritis: A One-Year, Randomized, Double-Blind, Multicenter Clinical Study in Japan. *Biol Pharm Bull*. 2018; 41(2), 163-171, doi: 10.1248/bpb.b17-00556.
283. Lomonte, ABV.; Mendonça, JA.; de Castro Brandão, G.; Castro, ML. Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate efficacy and safety of combined glucosamine sulfate and chondroitin sulfate capsules for treating knee osteoarthritis. *Adv Rheumatol*. 2018; 58(1), 41, doi: 10.1186/s42358-018-0041-9.
284. Rondanelli, M.; Braschi, V.; Gasparri, C.; Nichetti, M.; Faliva, MA.; Peroni, G.; Naso, M.; Iannello, G.; Spadaccini, D.; Miraglia, N.; Putignano, P.; Alalwan, TA.; Perna, S. Effectiveness of Non-Animal Chondroitin Sulfate Supplementation in the Treatment of Moderate Knee Osteoarthritis in a Group of Overweight Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Nutrients* 2019; 11(9), 2027, doi: 10.3390/nu11092027.
285. Lomonte, ABV.; Gimenez, E.; da Silva, AC.; Radominski, S.C.; Scheinberg, MA.; Ximenes, AC.; de Freitas Zerbini, CA. Treatment of knee osteoarthritis with a new formulation of a fixed-dose combination of glucosamine sulfate and bovine chondroitin: a multicenter, randomized, single-blind, non-inferiority clinical trial. *Adv Rheumatol*. 2021; 61(1), 7, doi: 10.1186/s42358-021-00165-9.
286. Wang, SJ.; Wang, YH.; Huang, LC. The effect of oral low molecular weight liquid hyaluronic acid combination with glucosamine and chondroitin on knee osteoarthritis patients with mild knee pain: An 8-week randomized double-blind placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(5), e24252, doi: 10.1097/MD.00000000000024252.
287. Wang, SJ.; Wang, YH.; Huang, LC. Liquid combination of hyaluronan, glucosamine, and chondroitin as a dietary supplement for knee osteoarthritis patients with moderate knee

-
- pain: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(40), e27405, doi: 10.1097/MD.00000000000027405.
288. Schmidt, EI.; Belozerova, IV.; Akhmedzhanov, FM.; Soldatov, DG. Structum therapy of patients with rheumatoid arthritis. *Ter Arkh*. 2004; 76(11), 93-95.
289. Zawadzki, M.; Janosch, C.; Szechinski, J. Perna canaliculus lipid complex PCSO-524™ demonstrated pain relief for osteoarthritis patients benchmarked against fish oil, a randomized trial, without placebo control. *Mar Drugs*. 2013; 11(6), 1920-1935, doi: 10.3390/md11061920.
290. Hill, CL.; March, LM.; Aitken, D.; Lester, SE.; Battersby, R.; Hynes, K.; Fedorova, T.; Proudman, SM.; James, M.; Cleland, LG.; Jones, G. Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1), 23-9, doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207169.
291. Chen, JS.; Hill, CL.; Lester, S.; Ruediger, CD.; Battersby, R.; Jones, G.; Cleland, LG.; March, LM. Supplementation with omega-3 fish oil has no effect on bone mineral density in adults with knee osteoarthritis: a 2-year randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2016; 27(5), 1897-1905, doi: 10.1007/s00198-015-3438-x.
292. Suzuki, Y.; Fukushima, M.; Sakuraba, K.; Sawaki, K.; Sekigawa, K. Krill Oil Improves Mild Knee Joint Pain: A Randomized Control Trial. *PLoS One*. 2016; 11(10), e0162769, doi: 10.1371/journal.pone.0162769.
293. MacFarlane, LA.; Cook, NR.; Kim, E.; Lee, IM.; Iversen, MD.; Gordon, D.; Buring, JE.; Katz, JN.; Manson, JE.; Costenbader, KH. The Effects of Vitamin D and Marine Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Chronic Knee Pain in Older US Adults: Results From a Randomized Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(11), 1836-1844, doi: 10.1002/art.41416.
294. Espersen, GT.; Grunnet, N.; Lervang, HH.; Nielsen, GL.; Thomsen, BS.; Faarvang, KL.; Dyerberg, J.; Ernst, E. Decreased interleukin-1 beta levels in plasma from rheumatoid arthritis patients after dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Clin Rheumatol*. 1992; 11(3), 393-395, doi: 10.1007/BF02207200.
295. Nielsen, GL.; Faarvang, KL.; Thomsen, BS.; Teglbjaerg, KL.; Jensen, LT.; Hansen, TM.; Lervang, HH.; Schmidt, EB.; Dyerberg, J.; Ernst, E. The effects of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind trial. *Eur J Clin Invest*. 1992; 22(10), 687-691, doi: 10.1111/j.1365-2362.1992.tb01431.x.

-
296. Kjeldsen-Kragh, J.; Lund, JA.; Riise, T.; Finnanger, B.; Haaland, K.; Finstad, R.; Mikkelsen, K.; Førre, O. Dietary omega-3 fatty acid supplementation and naproxen treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1992; 19(10), 1531-1536.
297. Lau, CS.; Morley, KD.; Belch, JJ. Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis--a double-blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol.* 1993; 32(11), 982-989, doi: 10.1093/rheumatology/32.11.982.
298. Geusens, P.; Wouters, C.; Nijs, J.; Jiang, Y.; Dequeker, J. Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A 12-month, double-blind, controlled study. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(6), 824-829, doi: 10.1002/art.1780370608.
299. Faarvang, KL.; Nielsen, GL.; Thomsen, BS.; Teglbjaerg, KL.; Hansen, TM.; Lervang, HH.; Schmidt, EB.; Dyerberg, J.; Ernst, E. Fish oils and rheumatoid arthritis. A randomized and double-blind study. *Ugeskr Laeger.* 1994; 156(23), 3495-3498.
300. Kremer, JM.; Lawrence DA.; Petrillo, GF.; Litts, LL.; Mullaly, PM.; Rynes, RI.; Stocker, RP.; Parhami, N.; Greenstein, NS.; Fuchs, BR. et al. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates. *Arthritis Rheum.* 1995; 38(8), 1107-1114, doi: 10.1002/art.1780380813.
301. Vargová, V.; Veselý, R.; Sasinka, M.; Török, C. Will administration of omega-3 unsaturated fatty acids reduce the use of nonsteroidal antirheumatic agents in children with chronic juvenile arthritis?. *Cas Lek Cesk.* 1998; 137(21), 651-653.
302. Volker, D.; Fitzgerald, P.; Major, G.; Garg, M. Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000; 27(10), 2343-2346.
303. Remans, PH.; Sont, JK.; Wagenaar, LW.; Wouters-Wesseling, W.; Zuijderduin, WM.; Jongma, A.; Breedveld, FC.; Van Laar, JM. Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58(6), 839-845, doi: 0.1038/sj.ejcn.1601883.
304. Sundrarjun, T.; Komindr, S.; Archararit, N.; Dahlan, W.; Puchaiwatananon, O.; Angthararak, S.; Udomsuppayakul, U.; Chuncharunee, S. Effects of n-3 fatty acids on serum interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and soluble tumour necrosis factor receptor p55 in active rheumatoid arthritis. *J Int Med Res.* 2004; 32(5), 443-454, doi: 10.1177/147323000403200501.

-
305. Berbert, AA.; Kondo, CR.; Almendra, CL.; Matsuo, T.; Dichi, I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2005; 21(2), 131-136, doi: 10.1016/j.nut.2004.03.023.
306. Cleland, LG.; Caughey, GE.; James, MJ.; Proudman, SM. Reduction of cardiovascular risk factors with longterm fish oil treatment in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006; 33(10), 1973-1979.
307. Galarraga, B.; Ho, M.; Youssef ,HM.; Hill, A., McMahon, H.; Hall, C.; Ogston, S.; Nuki, G.; Belch, JJ. Cod liver oil (n-3 fatty acids) as an non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(5), 665-669, doi: 10.1093/rheumatology/ken024.
308. Caughey, GE.; James, MJ.; Proudman, SM.; Cleland, LG. Fish oil supplementation increases the cyclooxygenase inhibitory activity of paracetamol in rheumatoid arthritis patients. *Complement Ther Med*. 2010; 18(3-4), 171-174, doi: 10.1016/j.ctim.2010.05.032.
309. Dawczynski, C.; Hackermeier, U.; Viehweger, M.; Stange, R.; Springer, M.; Jahreis, G. Incorporation of n-3 PUFA and γ -linolenic acid in blood lipids and red blood cell lipids together with their influence on disease activity in patients with chronic inflammatory arthritis--a randomized controlled human intervention trial. *Lipids Health Dis*. 2011; 10, 130, doi: 10.1186/1476-511X-10-130.
310. Park, Y.; Lee, A.; Shim, SC.; Lee, JH.; Choe, JY.; Ahn, H.; Choi, CB.; Sung, YK.; Bae SC. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design multicenter study in Korea. *J Nutr Biochem*. 2013; 24(7), 1367-1372, doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.11.004.
311. Proudman, SM.; James, MJ.; Spargo, LD.; Metcalf, RG.; Sullivan, TR.; Rischmueller, M.; Flabouris, K.; Wechalekar, MD.; Lee, AT.; Cleland, LG. Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(1), 89-95, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204145.
312. Rajaei, E.; Mowla, K.; Ghorbani, A.; Bahadoram, S.; Bahadoram, M.; Dargahi-Malamir, M. The Effect of Omega-3 Fatty Acids in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving DMARDs Therapy: Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Glob J Health Sci*. 2015; 8(7), 18-25, doi: 10.5539/gjhs.v8n7p18.
313. Veselinovic, M.; Vasiljevic, D.; Vucic, V.; Arsic, A.; Petrovic, S.; Tomic-Lucic, A.;Savic, M.; Zivanovic, S.; Stojic, V.; Jakovljevic, V. Clinical Benefits of n-3 PUFA and

α -Linolenic Acid in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*. 2017; 9(4), 325, doi: 10.3390/nu9040325.

314. Dawczynski, C.; Dittrich, M.; Neumann, T.; Goetze, K.; Welzel, A.; Oelzner, P.; Völker, S.; Schaible, AM.; Troisi, F.; Thomas, L.; Pace, S.; Koeberle, A.; Werz, O.; Schlattmann, P.; Lorkowski, S.; Jahreis, G. Docosahexaenoic acid in the treatment of rheumatoid arthritis: A double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study with microalgae vs. sunflower oil. *Clin Nutr*. 2018; 37(2), 494-504, doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.021.

315. Tomic-Smiljanic, M.; Vasiljevic, D.; Lucic-Tomic, A.; Andjelkovic, N.; Jakovljevic, V.; Bolovich, S.; Veselinovic, M. Influence of different supplementation on platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019; 38(9), 2443-2450, doi: 10.1007/s10067-019-04569-3.

316. McAlindon, T.; LaValley, M.; Schneider, E.; Nuite, M.; Lee, JY.; Price, LL.; Lo, G.; Dawson-Hughes, B. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013; 309(2), 155-162, doi: 10.1001/jama.2012.164487.

317. Sanghi, D.; Mishra, A.; Sharma, AC.; Singh, A.; Natu, SM.; Agarwal, S.; Srivastava, RN. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471(11), 3556-3562, doi: 10.1007/s11999-013-3201-6.

318. Jin, X.; Jones, G.; Cicuttini, F.; Wluka, A.; Zhu, Z.; Han, W.; Antony, B.; Wang, X.; Winzenberg, T.; Blizzard, L.; Ding, C. Effect of Vitamin D Supplementation on Tibial Cartilage Volume and Knee Pain Among Patients With Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 315(10), 1005-1013, doi: 10.1001/jama.2016.1961.

319. Arden, NK.; Cro, S.; Sheard, S.; Doré, CJ.; Bara, A.; Tebbs, SA.; Hunter, DJ.; James, S.; Cooper, C.; O'Neill, TW.; Macgregor, A.; Birrell, F.; Keen, R. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis, the VIDEO study: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24(11), 1858-1866, doi: 10.1016/j.joca.2016.05.020.

320. Perry, TA.; Parkes, MJ.; Hodgson, R.; Felson, DT.; O'Neill, TW.; Arden, NK. Effect of Vitamin D supplementation on synovial tissue volume and subchondral bone marrow lesion volume in symptomatic knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019; 20(1), 76, doi: 10.1186/s12891-019-2424-4.

321. Wang, X.; Cicuttini, F.; Jin, X.; Wluka, AE.; Han, W.; Zhu, Z.; Blizzard, L.; Antony, B.; Winzenberg, T.; Jones, G.; Ding, C. Knee effusion-synovitis volume measurement and effects

-
- of vitamin D supplementation in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25(8), 1304-1312, doi: 10.1016/j.joca.2017.02.804.
322. Zheng, S.; Jin, X.; Cicuttini, F.; Wang, X.; Zhu, Z.; Wluka, A.; Han, W.; Winzenberg, T.; Antony, B.; Aitken, D.; Blizzard, L.; Jones, G.; Ding, C. Maintaining Vitamin D Sufficiency Is Associated with Improved Structural and Symptomatic Outcomes in Knee Osteoarthritis. *Am J Med*. 2017; 130(10), 1211-1218, doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.038.
323. Zheng, S.; Wang, B.; Han, W.; Zhu, Z.; Wang, X.; Jin, X.; Antony, B.; Cicuttini, F.; Wluka, A.; Winzenberg, T.; Aitken, D.; Blizzard, L.; Jones, G.; Ding, C. Vitamin D supplementation and inflammatory and metabolic biomarkers in patients with knee osteoarthritis: post hoc analysis of a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2018; 120(1), 41-48, doi: 10.1017/S0007114518001174.
324. Zheng, S.; Tu, L.; Cicuttini, F.; Han, W.; Zhu, Z.; Antony, B.; Wluka, A.; Winzenberg, T.; Meng, T.; Aitken, D.; Blizzard, L.; Jones, G.; Ding, C. Effect of Vitamin D Supplementation on Depressive Symptoms in Patients With Knee Osteoarthritis. *J Am Med Dir Assoc*. 2019; 20(12), 1634-1640, doi: 10.1016/j.jamda.2018.09.006.
325. Buckley, LM.; Leib, ES.; Cartularo, KS.; Vacek, PM.; Cooper, SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996; 125(12), 961-968, doi: 10.7326/0003-4819-125-12-199612150-00004.
326. Andjelkovic, Z.; Vojinovic, J.; Pejnovic, N.; Popovic, M.; Dujic, A.; Mitrovic, D.; Pavlica, L.; Stefanovic, D. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1999; 17(4), 453-456.
327. Lakatos, P.; Nagy, Z.; Kiss, L.; Horvath, C.; Takacs, I.; Foldes, J.; Speer, G.; Bossanyi, A. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. *Z Rheumatol*. 2000; 59 Suppl 1, 48-52, doi: 10.1007/s003930070040.
328. Dequeker, J.; Borghs, H.; Van Cleemput, J.; Nevens, F.; Verleden, G.; Nijs, J. Transplantation osteoporosis and corticosteroid-induced osteoporosis in autoimmune diseases: experience with alfacalcidol. *Z Rheumatol*. 2000; 59 Suppl 1:53-57, doi: 10.1007/s003930070041.
329. Gopinath, K.; Danda, D. Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2011; 14(4), 332-339, doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01684.x.

-
330. Salesi, M.; Farajzadegan, Z. Efficacy of vitamin D in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *Rheumatol Int.* 2012; 32(7), 2129-2133, doi: 10.1007/s00296-011-1944-5.
331. Baker, JF.; Baker, DG.; Toedter, G.; Shults, J.; Von Feldt, JM.; Leonard, MB. Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30(5), 658-664.
332. Dehghan, A.; Rahimpour, S.; Soleymani-Salehabadi, H.; Owlia, MB. Role of vitamin D in flare ups of rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2014; 73(5), 461-464, doi: 10.1007/s00393-013-1297-4.
333. Cen, X.; Liu, Y.; Yin, G.; Yang, M.; Xie, Q. Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int.* 2015; 2015, 913804, doi: 10.1155/2015/913804.
334. Buondonno, I.; Rovera, G.; Sassi, F.; Rigoni, MM.; Lomater, C.; Parisi, S.; Pellerito, R.; Isaia, GC.; D'Amelio, P. Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: A randomized double-blind placebo-controlled study. *PLoS One.* 2017; 12(6), e0178463, doi: 10.1371/journal.pone.0178463.
335. Chandrashekhara, S.; Patted, A. Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study. *Int J Rheum Dis.* 2017; 20(7), 825-831, doi: 10.1111/1756-185X.12770.
336. Khoja, SO.; El-Miedany, Y.; Iyer, AP.; Bahlas, SM.; Balamash, KS.; Elshal, MF. Associations of Vitamin D Levels and Vitamin D Receptor Genotypes with Patient-Reported Outcome/Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Lab.* 2018; 64(1), 51-58, doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.170610.
337. Soubrier, M.; Lambert, C.; Combe, B.; Gaudin, P.; Thomas, T.; Sibilila, J.; Dougados, M.; Dubost, J. A randomised, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy of high doses of vitamin D on functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36(6), 1056-1060.
338. Li, C.; Yin, S.; Yin, H.; Cao, L.; Zhang, T.; Wang, Y. Efficacy and Safety of 22-Oxa-Calcitriol in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Phase II Trial. *Med Sci Monit.* 2018; 24, 9127-9135, doi: 10.12659/MSM.911628.