



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Y. Henrotin^{1,2,3}, M. Malaise⁴, R. Wittoek⁵, K. de Vlam⁶, J.-P. Brasseur⁷, F. P. Luyten⁸, Q. Jiangang⁹, M. Van den Berghe¹⁰, R. Uhoda¹¹, J. Bentina¹², T. De Vroey¹³, L. Ercicum¹⁴, A. F. Donneau¹⁵, Y. Dierckxsens¹⁶

¹Bone and Cartilage Research Unit, Arthropôle Liège, Institute of Pathology, Level 5, CHU Sart-Tilman, University of Liège, 4000 Liège, Belgium

²Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Princess Paola Hospital, Vivalia, Marche-en-Famenne, Belgium

³Artialis SA, GIGA Tower, CHU-Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgium

⁴Rheumatology Department, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgium

⁵Rheumatology Department, UZ Gent, Ghent, Belgium

⁶Rheumatology Department, ZNA Jan Palfijn, Merksem, Belgium

⁷Rheumatology Department, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgium

⁸Rheumatology Department, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

⁹Rheumatology and Physical Medicine Department, Hôpitaux Iris Sud, Bruxelles, Belgium

¹⁰Rheumatology Department, Algemeen Stedelijk Ziekenhuis, Aalst, Belgium

¹¹Physical Medicine and Rehabilitation Department, Centre Hospitalier du Bois de l'Abbaye, Seraing, Belgium

¹²Rheumatology Department, CHU Brugmann, Bruxelles, Belgium

¹³Physical Medicine, UZA, Antwerpen, Belgium

¹⁴Anthistes, Belgium

¹⁵Public health Science Department, University of Liège, Liège, Belgium

¹⁶Tilman SA, Baillonville, Belgium

Zastosowanie zoptymalizowanego biologicznie wyciągu z *Curcuma longa* w ograniczaniu bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego: wieloośrodkowe badanie randomizowane kontrolowane placebo z podwójnie ślełą próbą

Bio-optimized Curcuma longa extract is efficient on knee osteoarthritis pain: a double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study

STRESZCZENIE

Cel: Porównanie dwóch dawek zoptymalizowanego biologicznie wyciągu z *Curcuma longa* (BCL) w leczeniu objawowej choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego.

Metody: Badanie prospektywne, randomizowane, trzymiesięczne, z podwójnie ślełą próbą, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, prowadzone w trzech grupach, analizujące globalną ocenę nasilenia aktywności choro-

by według pacjenta (PGADA, *Patient Global Assessment of Disease Activity*) oraz stężenie Coll2-1 w surowicy — biomarkera degradacji chrząstki, jako równorzędne główne punkty końcowe. Za wtórne punkty końcowe przyjęto ból oceniany za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS, *Visual Analogue Scale*), wynik otrzymany przy użyciu kwestionariusza oceny KOOS stawu kolanowego (KOOS, *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*) oraz stosowanie paracetamolu/niesteroidowego leku przeciwpalnego (NLPZ).

Adres do korespondencji:

Y. Henrotin
Bone and Cartilage Research Unit,
Arthropôle Liège, Institute of
Pathology,
Level 5, CHU Sart-Tilman,
University of Liège,
4000 Liège, Belgium
e-mail: yhenrotin@uliege.be

Wyniki: W ciągu 90 dni badania poddano stu pięćdziesięciu pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Niskie i wysokie dawki BCL spowodowały większy spadek w skali PGADA, niż placebo. Analiza sColl2-1 wykazała krótkotrwały, lecz nieistotny wzrost stężenia sColl2-1 między T0 a T1 w grupie otrzymującej placebo oraz w grupie otrzymującej niską dawkę BCL, natomiast w grupie otrzymującej wysoką dawkę BCL to zjawisko nie wystąpiło. We wszystkich grupach stężenie Coll2-1 w surowicy zmniejszyło się między T1 a T3 ($p < 0,01$ w każdej z grup), lecz nie stwierdzono różnicy między grupami. Zmniejszenie nasilenia bólu w 90. dobie w grupach otrzymujących niską i wysoką dawkę BCL ($-29,5$ mm i $-36,5$ mm) było silniej zaznaczone, niż w grupie otrzymującej placebo (-8 mm; $p = 0,018$). Ogólna ocena w skali KOOS z biegiem czasu ulegała znaczącemu obniżeniu, lecz owe zmiany były porównywalne we wszystkich badanych grupach. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (AE, *adverse events*) związane z produktem był podobny w grupie otrzymującej placebo, jak i w grupach leczonych, lecz liczba pacjentów,

u których wystąpiły działania niepożądane powiązane z produktem była wyższa w grupie otrzymującej wysoką dawkę BCL w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($p = 0,012$).

Wnioski: Wydaje się, że stosowanie BCL jest bezpieczne, dobrze tolerowane i nie ma dowodów na występowanie poważnych działań niepożądanych. Analiza skuteczności wskazuje na pozytywne trendy uwidocznione w kwestionariuszu PGADA i w pomiarach stężeń surowiczych biomarkera choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego oraz wykazała szybkie i istotne zmniejszenie bólu kolana w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego (rejestracja badania: ISRCTN, NCT02909621. Zarejestrowane 21 września 2016 — zarejestrowane z mocą wsteczną, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02909621?term=osteoarthritis+curcumin&rank=5> ocena FLEXOFYTOL a PLACEBO (COPRA) NCT02909621).

Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 4: 161–173

Słowa kluczowe: choroba zwyrodnieniowa stawów; biomarkery; kurkumina

KLUCZOWE INFORMACJE

- Jest to pierwsze randomizowane badanie kontrolowane (RCT, *randomized controlled trial*) prowadzone zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego, którego celem jest zbadanie wpływu zoptymalizowanego biologicznie wyciągu z *Curcuma longa* u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego.
- Zoptymalizowany biologicznie wyciąg z *Curcuma longa* jest skutecznym i bezpiecznym sposobem na złagodzenie bólu kolana u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego.
- Zoptymalizowany biologicznie wyciąg z *Curcuma longa* istotnie zmniejsza stosowanie paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

WSTĘP

Choroba zwyrodnieniowa stawów (OA, *osteoarthritis*) dotyka 240 milionów ludzi na świecie, w tym około 10% mężczyzn i 18% kobiet [1]. Klinicznie OA charakteryzuje się bólem, przejściową sztywnością poranną oraz trzeszczeniem stawowym, co prowadzi do pogorszenia jakości życia codziennego, skutkując siedzącym trybem życia i zwiększoną chorobowością oraz śmiertelnością [2, 3]. Występowa-

nie OA wzrasta w związku ze starzeniem się populacji i rosnącymi wskaźnikami otyłości [4]. Obecnie nie ma sposobów skutecznego leczenia OA pomimo dostępności wielu opcji leczenia, w tym metod nefarmakologicznych, farmakologicznych i chirurgicznych. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadkach choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego zostały opublikowane przez liczne towarzystwa naukowe i medyczne [5–8]. W skrócie, zaleca się łączenie metod leczenia nefarmakologicznego i farmakologicznego w celu optymalizacji terapii OA. Leczenie farmakologiczne OA w większości przypadków skutkuje złagodzeniem bólu i poprawą funkcjonowania. Pierwszą linią leczenia farmakologicznego jest stosowanie paracetamolu oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Leki te mają jednak krótkotrwałe działanie przeciwbólowe w przypadkach choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, a niektóre metaanalizy wskazują na występowanie działań niepożądanych, głównie u osób starszych z chorobami współistniejącymi [9–12]. W szczególności problem stanowią profile bezpieczeństwa doustnych NLPZ, więc przy wyborze konkretnego NLPZ oraz jego dawkowania dla chorego zalecane jest zachowanie ostrożności [13]. Z tego powodu zaleca się stosowanie NLPZ z przerwami i w najniższej skutecznej dawce [8, 14]. Niekorzystne profile bezpieczeństwa

powszechnie przepisywanych metod leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego skłoniły pacjentów, klinicystów oraz przemysł do poszukiwania bezpieczniejszych alternatyw, w tym suplementów diety, takich jak kurkumina [15, 16]. Kurkumina (*diferuloilmetan*) jest głównym kurkuminoidem pozyskiwanym z korzenia ostryżu długiego (*Curcuma longa*, kurkuma) [17]. Stwierdzono, że kurkumina jest inhibitorem szlaku czynnika jądrowego kappa B (NF-κB) i zmiataczem reaktywnych form tlenu i azotu [18, 19]. W dwóch ostatnio przeprowadzonych metaanalizach oceniających dużą liczbę suplementów diety uznano kurkuminę za jeden z najskuteczniejszych związków zmniejszających tymczasowo ból w przypadkach OA, chociaż jakość dowodów była bardzo niska [20, 21]. Nie stwierdzono żadnych statystycznie istotnych różnic w skuteczności leczenia między kurkuminoidami a NLPZ, jednakże u chorych otrzymujących kurkuminoidy prawdopodobieństwo wystąpienia niepożądanych działań ze strony układu pokarmowego było istotnie mniejsze [21]. Metaanaliza poświęcona różnym związkom pochodzącym z kurkumy, w tym kurkuminy [22], wykazała pozytywny wpływ biologicznej optymalizacji za pomocą adjuwantów, takich jak piperyna, liposomalne systemy dostarczania, kompleksy fosfolipidowe kurkuminy, czy stosowanie polisorbatu jako emulgatora, co jest istotne, ponieważ niska biodostępność kurkuminy jest uważana za główne wyzwanie dla osiągnięcia jej optymalnej skuteczności.

W niniejszym artykule przedstawiamy wyniki badania dotyczącego biologicznie zoptymalizowanego wyciągu z *Curcuma longa* o wysokiej jakości farmaceutycznej, przeprowadzonego u pacjentów z objawową chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, które, o ile nam wiadomo, jest pierwszym badaniem przeprowadzonym w pełnej zgodności z Międzynarodową Radą Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ICH E6).

BADANA POPULACJA I METODY

PROJEKT BADANIA I DOBÓR PACJENTÓW

Badaniem objęto pacjentów z Belgii przyjętych przez 11 lekarzy w okresie od września 2014 do czerwca 2017 roku, i zostało ono przeprowadzone przez niezależną organizację badawczą (Artialis SA, Liege, Belgia). Głównymi kryteriami włączenia był wiek pomiędzy 45. a 80. rokiem życia oraz objawowa, pier-

wotna choroba zwyrodnieniowa stawu udowo-piszczelowego i/lub udowo-rzepakowego, rozpoznana według kryteriów klinicznych i radiologicznych Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR, *American College of Rheumatology*) [23]. Kolano z silniejszymi objawami (z bólem ocenianym na co najmniej 40 mm na wizualnej skali analogowej 0–100 mm (VAS) przez okres co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem do badania) zostało zdefiniowane jako kolano docelowe. Głównymi kryteriami wykluczającymi były: demencja lub niezdolność do świadomego wyrażenia zgody, ciąża lub laktacja, planowana endoprotezoplastyka stawu kolanowego, nadwrażliwość na kurkuminę lub przeciwwskazania do jej stosowania, niedawny uraz kolana odpowiedzialny za istnienie objawów ze strony kolana oraz choroba stawów inna niż OA. W szczególności zabronione w protokole badania było też stosowanie jakichkolwiek zastrzyków dostawowych w kolanie docelowym w ciągu ostatnich 3 miesięcy, leków objawowych o dowolnym działaniu w OA (SYSADOA) w ostatnim miesiącu, doustnej kortykoterapii > 5 mg/dobę w ciągu ostatnich 3 miesięcy, produktów z wyciągiem zawierającym kurkuminoidy w ciągu ostatnich 3 miesięcy, leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny i heparyny (oba stanowią względne przeciwwskazanie do przyjmowania BCL). Pacjenci musieli regularnie zażywać paracetamol i/lub doustnie NLPZ w celu zwalczania bólu kolana spowodowanego przez OA i otrzymali zezwolenie na kontynuację przyjmowania tych leków w trakcie badania. Wszystkie uczestniczące ośrodki uzyskały akceptację Komisji Etycznej, a wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę na uczestnictwo.

PRZYDZIELENIE DO GRUP LECZNICZYCH

Pacjenci zostali losowo przypisani do jednej z następujących trzech grup w stosunku 1:1:1: (1) placebo 2 × 3 kaps./dobę, (2) zoptymalizowany biologicznie wyciąg z *Curcuma longa* (BCL) w niskiej dawce 2 × 2 kaps./dobę plus placebo 2 × 1 kaps./dobę, oraz (3) BCL w wysokiej dawce 2 × 3 kaps./dobę. Kapsułki były przyjmowane przez 3 miesiące, dwa razy dziennie z wodą, podczas śniadania i kolacji. BCL o jakości farmaceutycznej został zatwierdzony przez właściwe organy belgijskie (PL 31/100; Federalne Służby Publiczne ds. Zdrowia, Bezpieczeństwa Łańcucha Żywnościowego i Środowiska) i został dopuszczony do sprzedaży pod marką Flexofytol® (Tilman SA,

Baillonville, Belgia). Dostępne na rynku kapsułki BCL zostały, umieszczone w dodatkowych kapsułkach w celu umożliwienia przeprowadzenia badania metodą podwójnie ślepej próby. Sekwencja alokacji została utworzona przez randomizację ograniczoną z blokowaniem, z blokami o wielkości 6. Aby osiągnąć właściwą równowagę pomiędzy metodami leczenia prowadzonymi w każdym ośrodku, zestawy do badań były wysyłane w blokach, które stanowiły wielokrotność liczby 3. Badacz został poproszony o rozprowadzanie zestawów, których zawartości nie znał, zgodnie z sekwencją randomizacji, w celu osiągnięcia właściwej równowagi pomiędzy trzema badanymi grupami w obrębie danego ośrodka. Każda kapsułka zawierała 46,67 mg wyciągu z kłącza kurkumy (*Curcuma longa L.*), polisorbat 80 [E433] jako emulgator oraz kwas cytrynowy [E330] jako regulator kwasowości. Kapsułki placebo zawierały olej słonecznikowy. W analgezji pacjenci mogli przyjmować paracetamol w tabletkach o dawce 500 mg (maksymalna dawka 3 g/dobę) lub doustne NLPZ, jeśli paracetamol był niewystarczający. Wymagany był odpowiedni, tj. 24-godzinny, okres przerwy w przyjmowaniu leku przed oceną objawów podczas wizyt w przychodni. Jakiegokolwiek inne interwencje farmakologiczne lub nefarmakologiczne związane z OA nie były dozwolone. Stosowanie się do ustalonych zasad leczenia oceniano przeliczając niewykorzystane badane produkty. W przypadku współistniejących chorób niezwiązanych z OA pacjenci mogli stosować zwykłe leczenie; niedozwolone było natomiast przyjmowanie kumarynowych leków przeciwzakrzepowych i heparyny.

WSKAŹNIKI POMIARU SKUTECZNOŚCI

Założono dwa główne punkty końcowe i oba oceniano jako zmianę w stosunku do stanu wyjściowego, tj. była to różnica między stanem przy rejestracji pacjenta a zakończeniem badania. Jednym z punktów końcowych była globalna ocena nasilenia aktywności choroby według pacjenta (PGADA) na 100-milimetrowej wizualnej skali analogowej (VAS). Drugim punktem końcowym było stężenie Coll2-1 w surowicy krwi (sColl2-1), który charakteryzuje się swoistą sekwencją aminokwasów zlokalizowaną w obrębie potrójnej helikoidalnej struktury kolagenu typu II i uznawany jest za biomarker degradacji chrząstki [24, 25]. Stężenie sColl2-1 mierzono w rozcieńczonej surowicy za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA, *enzyme-linked immunosor-*

bent assay) (Artialis SA, Liege, Belgia). Wtórne punkty końcowe obejmowały oszacowanie bólu przez pacjenta na 100 mm skali VAS oraz na skali KOOS wraz z subskalami, przy użyciu kwestionariuszy do samodzielnego wypełnienia. Odnotowano spożycie paracetamolu/NLPZ w ciągu miesiąca poprzedzającego każdą wizytę lekarską oraz dokonano pomiaru satysfakcji pacjenta z leczenia za pomocą 5-punktowej skali Likerta (określenia do wyboru: lepiej, trochę lepiej, bez zmian, trochę gorzej, o wiele gorzej). Wszystkie działania niepożądane (AE) oraz nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych zostały zarejestrowane.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Analizy statystyczne zostały przeprowadzone zgodnie z zaleceniami i wytycznymi dotyczącymi zasad statystycznych obowiązujących dla badań klinicznych (Sakpal, 2010; ICH E9) (dodatkowy plik 2). Liczebność próby uwzględniała wyniki uzyskane w poprzednim badaniu pilotażowym [26]. Liczebność próby obliczono na 50 pacjentów w grupie (łącznie 150 pacjentów) w oparciu o: różnicę w stężeniu biomarkera sColl2-1 wynoszącą 44,4 nmol/l (przy odchyleniu standardowym wynoszącym 53), różnicę ogólnego nasilenia choroby w ocenie pacjenta wynoszącą 21 mm (przy odchyleniu standardowym wynoszącym 25), ryzyko alfa wynoszące 2,5% (w celu uwzględnienia wielokrotności wynikającej z równorzędnych głównych kryteriów oceny końcowej), moc testu 85% i odsetek pacjentów przerywających badanie (15%). Do oceny skuteczności pierwotnych i wtórnych zmiennych docelowych wykorzystano model mieszany (ANCOVA z powtórzeniami) z weryfikacją testem post hoc. Za statystycznie istotne dla efektu leczenia, efektu czasu i efektu ich interakcji przyjęto wartości p przy poziomie alfa 2,5% dla równorzędnych głównych kryteriów oceny końcowej ($p < 0,025$) oraz przy poziomie alfa 5% dla wtórnych kryteriów oceny końcowej ($p < 0,05$).

Ponieważ nie zaobserwowano różnic między grupami leczonymi przy użyciu BCL dla punktu początkowego i po 3 miesiącach, a stężenia kurkuminy w surowicy nie różniły się istotnie między osobami przyjmującymi różne dawki BCL, wzięto również pod uwagę wartości zbiorcze dla grup leczonych za pomocą BCL. Wyniki PGADA i stężenia sColl2-1 zostały porównane między trzema leczonymi grupami za pomocą liniowego modelu mieszanego, od punktu początkowego do 3. miesiąca. W pewnych sytuacjach rozważano

transformację logarymiczną w celu osiągnięcia normalnego rozkładu wartości dla punktów końcowych. W dłuższym czasie różnice między grupami były badane w każdym punkcie kontrolnym za pomocą klasycznego testu post hoc. Różnice w rozkładzie kryteriów jakościowych między leczonymi grupami analizowano za pomocą testu chi-kwadrat (χ^2). Stosowanie się pacjentów do zaleceń określano metodą liczenia kapsułek w zwróconych opakowaniach oraz jako odsetek zużycia szacowanego względem teoretycznego. Analiza post hoc obejmowała długotrwałe analizy stężenia sColl2-1, wyników PGADA, bólu w skali VAS i wyników KOOS (z wykorzystaniem danych pierwotnych i różnic bezwzględnych); długotrwałe analizy stężenia sColl2-1, wyników PGADA i poziomu bólu szacowanego przez pacjenta (z wykorzystaniem zebranych wyników grup leczonych przy użyciu BCL); oraz długotrwałe analizy wyników PGADA i bólu na skali VAS (z wykorzystaniem wartości z poprawką na przyjmowanie dodatkowych środków przeciwbólowych). Wszystkie wyniki uznano za statystycznie istotne przy poziomie granicznym, wynoszącym 5% ($p < 0,05$). Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu Systemu Analiz Statystycznych (SAS wersja 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Dla potrzeb niniejszego badania zdefiniowano następujące populacje: populacja, w której oceniano bezpieczeństwo (SP), która obejmuje wszystkich pacjentów leczonych przynajmniej jedną dawką badanego produktu. Analiza bezpieczeństwa została oparta na populacji, w której oceniano bezpieczeństwo. Populacja ITT (ITT, *Intention to treat*) obejmuje wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do leczenia i przydzielonych do grup drogą randomizacji. Populacja objęta analizą (FAS, *Full Analysis Set*) składa się z osób, u których wykonano pomiar jednej z głównych zmiennych efektywności w punkcie początkowym oraz co najmniej jeden odpowiadający pomiar w punkcie późniejszym, niezależnie od tego, czy osoba później wycofała się z badania lub postępowała niezgodnie z protokołem. Populacja zgodna z protokołem (PP, *per protocol*) obejmowała wszystkie leczone osoby, które nie wykazywały większych odchyśleń od protokołu.

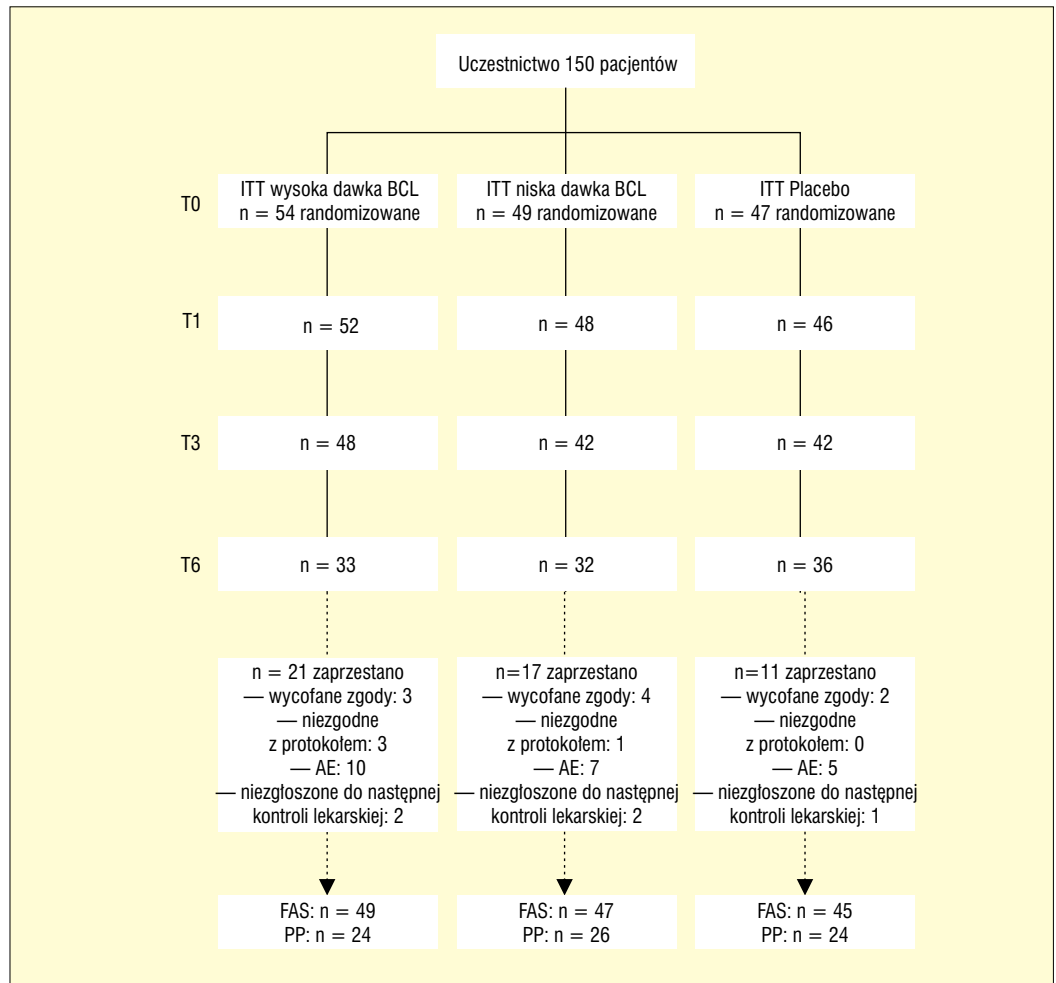
WYNIKI

Stu pięćdziesięciu pacjentów zostało losowo wybranych i uznanych za kwalifikujących się do analizy ITT (analiza wystąpienia punktów końcowych w grupach, do których bada-

ne osoby były wyjściowo przydzielone przez randomizację), a 141 do grupy FAS (populacji objętej analizą). W populacji FAS 49 osób otrzymało wysoką dawkę BCL, 47 niską dawkę BCL, a 45 otrzymało placebo (ryc. 1). Kumulatywny rozkład czasowy rezygnacji był podobny w trzech grupach bez istotnych różnic dotyczących przyczyn rezygnacji. Wszystkie grupy były porównywalne w punkcie wyjścia (tab. 1). Przypadki zaawansowania choroby w stopniu od II do IV na skali Kellgrena-Lawrence'a rozłożyły się równomiernie pomiędzy trzy grupy, przy czym 99% stanowiło stopień II i III. Przy rozpoczęciu badania 92,2% pacjentów przyjmowało paracetamol, a 71,6% NLPZ. Wszyscy pacjenci stosowali paracetamol i/lub NLPZ w okresie trwania badania. Większość (82,3%) osób stosujących paracetamol i NLPZ przyjmowała te leki od 7 do 14 dni w miesiącu.

Model ANCOVA dla pomiarów powtarzanych został zastosowany do analizy dwóch równorzędnych głównych punktów końcowych oraz wtórnych punktów końcowych na populacjach objętych analizą (FAS) i zgodnych z protokołem (PP). Długotrwałe różnice, takie jak złagodzenie bólu i poprawa w skali globalnej oceny nasilenia aktywności choroby (PGADA) zostały stwierdzone dla wszystkich grup, ale nie zauważono statystycznie istotnych różnic między różnymi schematami leczenia. Wyniki populacji objętej analizą (FAS) przedstawiono w dodatkowym pliku 1: tabela S1. Niemniej jednak testy post hoc ukazały interesujące wyniki i zostały przedstawione poniżej. Analiza wyników PGADA populacji ITT wykazała statystycznie istotną poprawę we wszystkich leczonych grupach w porównaniu czasowym (wszystkie grupy: $p < 0,0001$), jednakże krzywe przebiegu w czasie były porównywalne (ryc. 2A). Analiza bezwzględnej różnicy między punktem początkowym a punktami kontrolnymi w grupie leczonych pacjentów populacji objętej analizą (FAS) wykazała istotnie większy spadek na skali globalnej oceny nasilenia aktywności choroby według pacjenta (PGADA) u leczonych pacjentów, niż w grupie placebo dla T1 i T3 (odpowiednio $p = 0,016$ i $p = 0,027$) (ryc. 2B, C).

Analiza sColl2-1 w populacji ITT wykazała tymczasowy, lecz statystycznie nieistotny wzrost stężenia sColl2-1 między T0 a T1 w grupie otrzymującej placebo oraz grupie otrzymującej niską dawkę BCL, lecz zjawisko to nie wystąpiło w grupie otrzymującej wysoką dawkę BCL. Następnie, we wszystkich grupach, stężenie sColl2-1 zmniejszało się mię-



Rycina 1. Przydział pacjentów. BCL — zoptymalizowana biologicznie *Curcuma longa*; FAS (Full Analysis Set) — badana populacja objęta analizą; ITT (intention to treat) — populacja wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do leczenia i przydzielonych do grup drogą randomizacji; PP (per protocol) — populacja zgodna z protokołem; AE (adverse events) — działania niepożądane

dzy T1 i T3 (wszystkie $p < 0,01$), ale nie stwierdzono różnicy między grupami (ryc. 3A). Należy zauważyć, że poziom początkowy sColl2-1 był zbliżony we wszystkich grupach. Traktując łącznie wartości dla grup poddanych leczeniu (BCL w wysokiej i niskiej dawce) w populacji PP, bezwzględna różnica stężenia sColl2-1 między punktem początkowym a T3 wykazała statystycznie istotną różnicę między połączonymi grupami BCL a grupą placebo ($P = 0,031$) (ryc. 3B, C).

W populacji ITT ból kolana w wizualnej skali analogowej VAS zmniejszał się istotnie wraz z upływem czasu ($p < 0,001$), zarówno w przypadku dawek BCL wysokich, jak i niskich (ryc. 4), natomiast po 3 miesiącach nie uzyskano istotności statystycznej w grupie placebo ($p = 0,051$). W czasie T3 zaobserwowano istotną różnicę w populacji ITT między grupą otrzymującą dużą dawkę BCL a grupą placebo, jak i grupą z małą dawką a grupą placebo

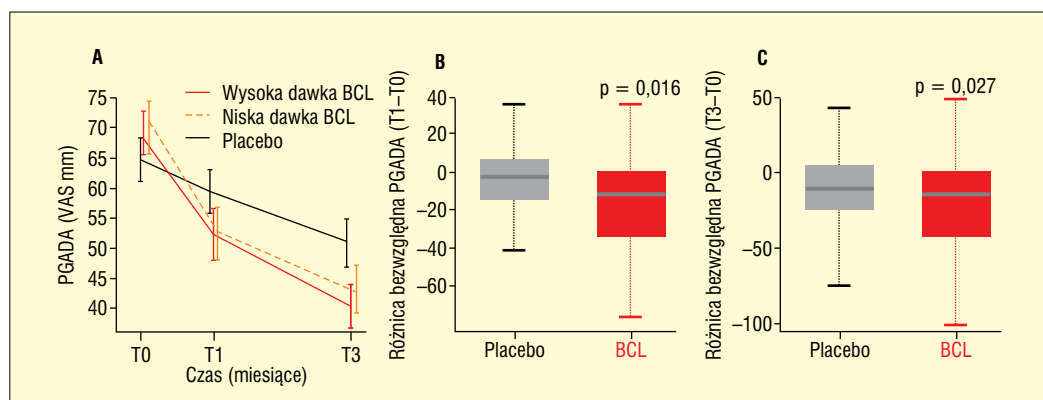
(w obydwu przypadkach $p = 0,018$), natomiast nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami z różnymi dawkami BCL ($p = 0,9002$). Bezwzględna różnica między punktem początkowym i punktami kontrolnymi była znacznie istotniejsza w grupach BCL, niż w grupie placebo w czasie T1 (wysoka dawka — 16 mm, niska dawka — 16,5 mm, placebo — 4 mm; $p = 0,046$) i T3 (wysoka dawka — 29,5 mm, niska dawka — 36,5 mm, placebo — 8 mm; $p = 0,032$). Zmniejszenie nasilenia bólu obserwowane w grupie otrzymującej niskie dawki BCL odpowiada wielkości efektu (ES) równego 0,35 dla bólu w czasie T1 i 0,43 w T3.

Ogólny wynik na skali KOOS i subskałach z czasem ulegały istotnej poprawie we wszystkich grupach ($p < 0,001$), a ewolucja była porównywalna w obrębie trzech grup populacji objętej analizą (FAS) (tab. 2). Chociaż zmiany ogólnego wyniku na ska-

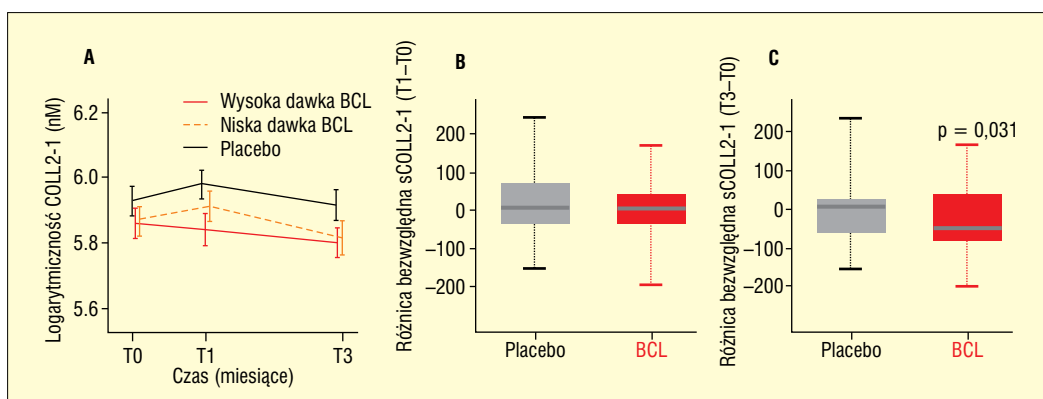
Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i dane o pacjentach przy rozpoczęciu badania

	BCL w wysokiej dawce, N = 49	BCL w niskiej dawce, N = 47	Placebo, N = 45
Wiek (lata)			
średnia (SD)	60,9 (9,78)	61,4 (7,49)	63,3 (7,69)
Płeć, n (%)			
Kobiety	39 (79,6)	40 (85,1)	34 (75,6)
Wskaźnik masy ciała (BMI) (kg/m ²)			
średnia (SD)	29,4 (4,87)	30,4 (5,23)	29,4 (5,2)
Czas, jaki upłynął od rozpoznania OA w kolanie (lata)			
średnia (SD)	7,41 (7,294)	6,6 (4,671)	7,6 (9,3)
Stopień zaawansowania w skali KL, n (%)			
Stopień I	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Stopień II	31 (63,3%)	27 (57,4%)	29 (64,4%)
Stopień III	18 (36,7%)	19 (40,4%)	16 (35,6%)
Stopień IV	0 (0,0%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)
Kolano docelowe (z silniejszymi objawami), n (%)			
Prawe	27 (55,1%)	22 (46,8%)	25 (55,6%)
Ból w kolanie docelowym (VAS, mm)			
średnia (SD)	62,9 (13,8)	63,3 (15,8)	59,9 (12,3)
PGADA (VAS, mm)			
średnia (SD)	67,2 (17,5)	69,6 (17,8)	63,9 (17,3)
Coll2-1 (nM)			
średnia (SD)	393,39 (165,2)	373,8 (133,5)	384,7 (122,0)
Wysokoczułe CRP (mg/l)			
średnia (SD)	2,5 (2,5)	3,4 (2,9)	3,2 (2,8)
Dodatkowe środki przeciwbólowe (NLPZ) w ostatnim miesiącu, n (%)			
Nie	15 (30,6%)	12 (25,5%)	13 (28,9%)
Mniej niż 7 dni	5 (10,2%)	2 (4,3%)	2 (4,4%)
7–14 dni	15 (30,6%)	19 (40,4%)	16 (35,6%)
15–21 dni	4 (8,2%)	9 (19,1%)	5 (11,1%)
Więcej niż 21 dni	7 (14,3%)	2 (4,3%)	6 (13,3%)
Codziennie	2 (4,1%)	3 (6,4%)	3 (6,7%)
Brak informacji	1 (2,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Dodatkowe środki przeciwbólowe (paracetamol) w ostatnim miesiącu, n (%)			
Nie	6 (12,2%)	3 (6,4%)	2 (4,4%)
Mniej niż 7 dni	1 (2,0%)	3 (6,4%)	2 (4,4%)
7–14 dni	27 (55,1%)	18 (38,3%)	21 (46,7%)
15–21 dni	3 (6,1%)	11 (23,4%)	8 (17,8%)
Więcej niż 21 dni	4 (8,2%)	6 (12,8%)	7 (15,6%)
Codziennie	8 (16,3%)	6 (12,8%)	5 (11,1%)
Brak informacji	6 (12,2%)	3 (6,4%)	2 (4,4%)
KOOS — wynik ogólny			
SD średniej	199,2 (68,1)	201,5 (73,5)	197,7 (60,0)
KOOS — ból			
średnia (SD)	45,3 (16,4)	45,8 (15,6)	44,2 (13,9)
KOOS—ADL			
średnia (SD)	49,8 (17,9)	48,9 (17,3)	48,9 (16,6)
KOOS—QoL			
średnia (SD)	32,0 (18,7)	31,5 (19,2)	33,3 (18,1)
KOOS — objawy			
średnia (SD)	52,15 (15,9)	52,8 (15,6)	54,1 (13,5)
KOOS — sport i rekreacja			
średnia (SD)	19,5 (17,1)	19,8 (19,8)	17,2 (14,5)

ADL (*activity of daily life*) — czynności dnia codziennego; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; NLPZ — niesteroidowy lek przeciwbólowy; KL — Kellgren-Lawrence; NI (*no information*) — brak informacji; OA (*osteoarthritis*) — choroba zwyrodnieniowa stawów; PAGDA (*Patient Global Assessment of Disease Activity*) — kwestionariusz globalnej oceny nasilenia aktywności choroby według pacjenta; QoL (*quality of life*) — jakość życia; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; VAS (*Visual Analogue Scale*) — wizualna skala analogowa



Rycina 2 A. Globalna Ocena Nasilenia Aktywności Choroby według Pacjenta (PGADA) oceniana na podstawie wizualnej skali analogowej VAS w czasie. **B.** Porównanie bezwzględnej różnicy PGADA pomiędzy T0 i T1 w grupie otrzymującej placebo i połączonych grup przyjmujących niskie i wysokie dawki BCL. **C.** Porównanie bezwzględnej różnicy PGADA pomiędzy T0 i T3 w grupie otrzymującej placebo i połączonych grup przyjmujących niskie i wysokie dawki BCL



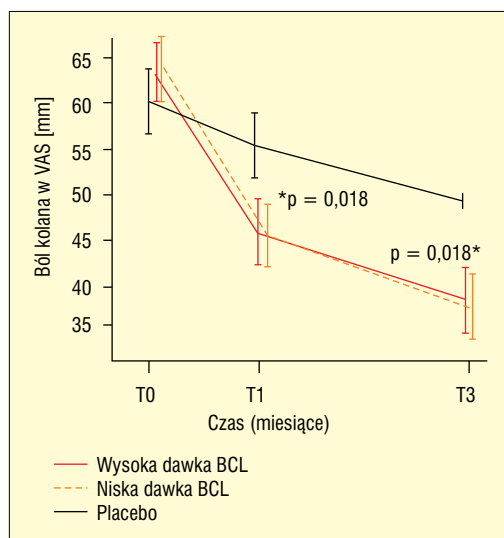
Rycina 3 A. Stężenia COLL2-1 w surowicy i ich ewolucja w czasie. **B.** Porównanie bezwzględnej różnicy sCOLL2-1 między T0 i T1 w grupie placebo i połączonych grup otrzymujących niską i wysoką dawkę BCL. **C.** Porównanie bezwzględnej różnicy sCOLL2-1 pomiędzy T0 i T1 w grupie otrzymującej placebo i połączonych grup przyjmujących niską i wysoką dawkę BCL

li KOOS i subskalach w czasie T1 i T3 były większe w grupach otrzymujących BCL, nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami.

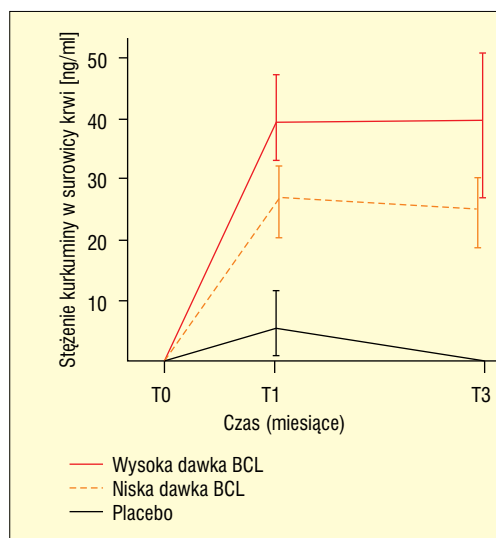
Badanie wykorzystania preparatów wykazało, że przewyższało ono 80% we wszystkich grupach i było porównywalne w grupach placebo i BCL, co świadczy o bardzo wysokim stopniu stosowania się do zaleceń lekarza. Potwierdzeniem tego był pomiar poziomu kurkuminy w grupie PP. Stężenie kurkuminy w surowicy gwałtownie wzrosło w czasie T1 ($p < 0,001$), a następnie pozostawało niezmiennicze do T3 w grupie otrzymującej niskie dawki BCL ($p = 0,639$), natomiast było niewykrywalne w grupie placebo ($p = 0,948$) (ryc. 5). W czasie T1 stężenia kurkuminy były istotnie wyższe u osób przyjmujących duże dawki BCL, niż u przyjmujących małe dawki BCL ($p = 0,034$), lecz w czasie T3 zależność ta nie występowała.

Ponadto wystąpiło znacznie więcej działań niepożądanych (AE) związanych z produktem w grupie z wysoką dawką BCL, niż z małą i z placebo (odpowiednio: 37%, 21%, 13%, $p = 0,012$). Nie zaobserwowano różnicy między grupami z niską dawką BCL a placebo. W grupach BCL nie zaobserwowano większej liczby działań niepożądanych (AE) prowadzących do rezygnacji z leczenia, niż w grupie placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (AE) były dyskomfort w jamie brzusznej i biegunka. Rutynowe badania laboratoryjne nie wykazały żadnych nieprawidłowości w czynności wątroby lub nerek.

We wszystkich grupach średnie spożycie paracetamolu i NLPZ zmniejszało się z czasem, ale nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w różnych punktach kontrolnych. Podczas gdy ogólne analizy nie wykazały statystycznie istotnych różnic pomiędzy



Rycina 4. Ocena bólu kolana na podstawie zmiany skali VAS w czasie



Rycina 5. Stężenie kurkuminy w surowicy krwi pacjenta otrzymującego dawki BCL lub placebo

grupami w różnych punktach kontrolnych, analizy uzupełniające dotyczące populacji FAS, obejmujące różnice wewnątrzgrupowe, ujawniły, że tylko osoby z grupy przyjmującej wysoką dawkę BCL wykazywały istotny spadek częstości przyjmowania paracetamolu w różnych punktach kontrolnych ($p = 0,031$ dla T1, $p = 0,0016$ dla T3), podczas gdy w grupach otrzymujących niską dawkę BCL i placebo nie zaobserwowano żadnych zmian w czasie. W przypadku NLPZ, istotne statystycznie zmniejszenie częstości przyjmowania zaobserwowano tylko w grupie otrzymującej niskie dawki BCL ($p = 0,038$ w T1, $p = 0,029$ w T3).

DYSKUSJA

W artykule przedstawiono dane z badania klinicznego II fazy badającego skuteczność kliniczną dwóch dawek zoptymalizowanego biologicznie wyciągu zawierającego kurkuminoidy, podawanego doustnie przez 3 miesiące pacjentom z objawową zdiagnozowaną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Według naszej wiedzy, jest to pierwsze badanie, które wykazuje efekt terapeutyczny zoptymalizowanego biologicznie wyciągu z *Curcuma longa* w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego, w dobrze zaprojektowanym prospektywnym badaniu wielośrodkowym. Rzeczywiście, niektóre z ostatnich metaanaliz wskazują na niską jakość badań klinicznych dotyczących suplementów diety, w tym wyciągów zawierających kurkuminoidy [20, 21]. Nasze dane wskazują, że stosowanie BCL jako leczenia uzupełniającego dla paracetamolu i/lub NLPZ

jest skuteczniejsze, niż placebo w zmniejszeniu bólu i w ocenach w skali PGADA od pierwszego miesiąca leczenia. Zmniejszenie bólu, obserwowane w grupie otrzymującej niską dawkę BCL odpowiada wielkości efektu (ES) wynoszącego 0,35 w czasie T1 i 0,43 w czasie T3. $ES \leq 0,2$ jest zazwyczaj uznawana za małą, podczas gdy ES od 0,2 do 0,5 jest definiowana jako średnia. Potwierdzają to wyniki poprzednich badań, wskazujące na korzystne działanie kurkuminy na ból związany z reumatoidalnym zapaleniem stawów [22]. Efekt przeciwbólowy jest tym bardziej znamieny, że obserwuje się go u pacjentów, którzy stosowali paracetamol i NLPZ przed badaniem i w jego trakcie. Oznacza to, że w naszej populacji BCL ma większe działanie przeciwbólowe, niż spodziewany efekt przeciwbólowy paracetamolu i NLPZ. Co ciekawe, spożycie NLPZ zmniejszało się z biegiem czasu w grupie przyjmującej niskie dawki BCL, co wskazuje, że niskie dawki BCL zmniejszają ból i spożycie NLPZ. Biorąc pod uwagę działania niepożądane NLPZ, głównie u pacjentów z chorobami współistniejącymi, BCL może być cenną alternatywą dla NLPZ w leczeniu OA [27, 28]. Co ciekawe, nie zaobserwowano istotnej różnicy za pomocą skali KOOS. Można to wyjaśnić faktem, że oceny w kwestionariuszu KOOS dokonywane są na podstawie 5-punktowej skali Likerta, podczas gdy ból kolana został odnotowany przy użyciu wizualnej skali analogowej 100 mm, która posiada lepszą zdolność wykrywania zmian klinicznych, niż skala Likerta [29].

Jedną z mocnych stron niniejszego badania było to, że poziomy kurkuminy zostały

Tabela 2. Zmiany w skali KOOS między wizytami kontrolnymi (T3 i T1) a badaną populacją objętą analizą (FAS, Full Analysis Set)

		Duża dawka BCL, średnia ± SD (odchylenie standardowe)	Mała dawka BCL, średnia ± SD	Placebo, średnia ± SD
Zmiana skali KOOS w grupie T1 (różnica między T1 a	N	49	46	45
a punktem odniesienia)	Wynik globalny	35,2 ± 67,5	18,0 ± 57,6	7,9 ± 60,2
	Ból	7,1 ± 17,5	4,8 ± 16,7	3,1 ± 13,9
	Objawy	6,7 ± 15,2	2,9 ± 13,6	1,7 ± 14,6
	Aktywność w życiu codziennym (ADL)	5,9 ± 19,6	4,0 ± 16,5	1,4 ± 13,2
	Aktywność kolana w sporcie i rekreacji (sport/rekreacja)	10,5 ± 18,0	4,2 ± 16,7	2,3 ± 15,4
	Jakość życia związana ze stanem kolana (QoL)	5,6 ± 14,8	3,1 ± 14,9	-0,2 ± 16,2
Zmiana skali KOOS przy T3 (różnica między T3	N	47	38	40
a punktem odniesienia)	Wynik globalny	56,3 ± 82,6	48 ± 73,1	42,1 ± 66,2
	Ból	12,3 ± 19,4	12,8 ± 18,4	10,8 ± 16,5
	Objawy	10,0 ± 16,6	7,4 ± 16,0	7,5 ± 14,7
	Aktywność w życiu codziennym (ADL)	9,2 ± 19,5	10,3 ± 20,9	7,3 ± 14,6
	Aktywność w sporcie i rekreacji (sport/rekreacja)	11,1 ± 20,5	9,6 ± 15,3	9,7 ± 17,8
	Jakość życia związana ze stanem kolana (QoL)	12,4 ± 20,3	9,2 ± 19,3	6,6 ± 16,8

zmierzone we krwi uczestników w celu oceny ich współpracy z lekarzem i biodostępności produktu. Stężenie kurkuminy gwałtownie rosło we krwi wszystkich leczonych pacjentów, natomiast w grupie placebo kurkumina pozostała niewykrywalna. Innym kluczowym spostrzeżeniem jest fakt, że po miesiącu stężenie tego związku osiągało poziom plateau. Ponadto, wartość tego plateau była porównywalna w grupach otrzymujących wysoką i niską dawkę BCL. Ustalenie to daje pewne wskazówki co do przyczyn, dla których obie dawki wykazały podobny wpływ na ból. To, w połączeniu z obserwacją, że liczba działań niepożądanych związanych z produktem wzrosła w grupie przyjmującej wysokie dawki BCL, uzasadnia zastosowanie niskich dawek BCL w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Stanowi to również wyjaśnienie wyższego odsetka rezygnacji w grupie przyjmującej wysokie dawki BCL. Obserwowane działania niepożądane to głównie

biegunka. Pod względem farmakologicznym, kurkumina ma działanie żółciopędne i żółciotwórcze. Produkty rozpadu kurkuminy (kwas ferulowy i hydroferulowy) mają własności cholecystokinetyczne, ponieważ ścisają pęcherzyk żółciowy, podczas gdy inny podstawowy produkt, *p*-tolilometylokarbinol, ma silne działanie żółciopędne. Żółciopędne działanie kurkuminy zwiększa produkcję żółci o około 62% [30].

Analizy *post hoc* wykazały również, że stężenie Coll2-1 w surowicy krwi — biomarkera degradacji kolagenu typu II, zmniejszyło się w grupach otrzymujących BCL, natomiast nieznacznie wzrosło w grupie placebo [24, 25]. Naturalnie, obserwacja ta musi zostać zweryfikowana na większej populacji i należy wykazać poprzez badanie obrazowe, że ma to związek ze zmianami strukturalnymi, ale można przypuszczać, że BCL może zmniejszyć katabolizm chrząstki i tym samym spowolnić postęp choroby.

Badanie to ujawniło pewne ograniczenia, przede wszystkim małą liczebność próby. Nie ulega wątpliwości, że aby potwierdzić pozytywne trendy zaobserwowane w tym badaniu, konieczna jest większa liczebność próby. Drugim ograniczeniem były cechy szczególne badanej populacji. Badana populacja to pacjenci odczuwający nieustający ból pomimo częstego przyjmowania paracetamolu i/lub NLPZ, w związku z czym w przeważającej mierze nie reagują oni na standardowe leczenie bólu występującego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, a tym samym nie są szczególnie wrażliwi na leczenie przeciwzapalne.

WNIOSKI

Podsumowując, opisywane badanie wykazało, że dobową dawkę BCL wynoszącą 186,6 mg u pacjentów z objawami choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego lepiej uśmierza ból w porównaniu z placebo, charakteryzując się wysokim profilem bezpieczeństwa i dobrą współpracą chorego z lekarzem, pomimo stosowania paracetamolu i/lub NLPZ. Ponadto, badanie to dostarcza przydatnych informacji na potrzeby opracowania większego badania klinicznego fazy III, w tym oszacowania wielkości próby, doboru dawki i głównych punktów końcowych.

DODATKOWE PLIKI

Dodatkowy plik 1: Tabela S1. Zmiany w populacji objętej analizą (FAS) między wizytami kontrolnymi (T1, T3 i T6) a stanem wyjściowym i analiza skuteczności: wyniki otrzymane za pomocą modelu ANCOVA powtórzeniami z testami *post hoc*, jeżeli są one statystycznie istotne. (DOCX 33 kb).

Dodatkowy plik 2: Plan analizy statystycznej (PDF 1655 kb).

SKRÓTY

ACR (*American College of Rheumatology*) — Amerykańskie Kolegium Reumatologii; AE (*adverse events*) — działania niepożądane; BCL (*Biooptimized Curcuma Longa extracts*) — wyciągi z zoptymalizowanej biologicznie kurkumy; ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) — test immunoenzymatyczny; ES (*effect size*) — wielkość efektu; FAS (*full analysis set*) — populacja objęta analizą; ICH (*International Council for Harmonization*) — Międzynarodowa Rada Harmonizacji; ITT (*intention to treat*)

— populacja ITT obejmuje wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do leczenia i przydzielonych do grup metodą randomizacji; KOOS (*Knee Injury And Osteoarthritis Outcome Score*) — wynik punktacji skali urazu kolana i choroby zwyrodnieniowej stawu; NF-κB (*Nuclear Factor-Kappa B*) — czynnik jądrowy-kappa B; NLPZ (*non-steroidal antiinflammatory drug*) — niesteroidowy lek przeciwzapalny; OA (*Osteoarthritis*) — choroba zwyrodnieniowa stawów; PGADA (*Patient Global Assessment of Disease Activity*) — Globalna Ocena Nasilenia Aktywności Choroby według Pacjenta; SP (*safety population*) — populacja, w której oceniano bezpieczeństwo; SYSADOA (*Symptomatic Slow-Acting Drugs in OA*) — leki objawowe o powolnym działaniu stosowane w chorobie zwyrodnieniowej stawów; VAS (*Visual Analogue Scale*) — wizualna skala analogowa

PODZIĘKOWANIA

Nie dotyczy

WKŁAD AUTORÓW

YH opracował koncepcję badania, uczestniczył w jego projektowaniu i koordynacji oraz opracował manuskrypt. MM był głównym badaczem i werbował pacjentów. RW, KD, JPB, QJ, MV, RU, JB, TDV i LE werbowali pacjentów. FL werbował pacjentów i pomógł w opracowaniu artykułu. AFD przeprowadziła analizę statystyczną i pomogła w opracowaniu manuskryptu. YD pomógł zaprojektować badanie i opracować manuskrypt. Wszyscy autorzy przeczytali i zatwierdzili końcowy manuskrypt.

FINANSOWANIE

Cała faza operacyjna tego badania (rekrutacja pacjentów, zbieranie danych i analiza statystyczna) była finansowana przez Tilman SA.

DOSTĘPNOŚĆ DANYCH I MATERIAŁÓW

Wszystkie dane są dostępne w Tilman SA (Baillonville, Belgia, yd@tilman.be).

ZGODA KOMISJI ETYCZNEJ ORAZ ZGODA NA UCZESTNICTWO

Protokół badania został zatwierdzony przez Centralną Komisję Etyki Szpitala Uniwersyteckiego w Liege w Belgii (tj. Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire

de Liège), numer umowy: 707. Niniejsze randomizowane badanie kontrolowane (RCT, *randomized controlled trial*) zostało również zarejestrowane w Clinical trial.gov w dniu 13 września 2016 (NCT02909621).

ZGODA NA PUBLIKACJĘ

Nie dotyczy

KONFLIKT INTERESÓW

YH jest konsultantem Tilman SA oraz założycielem i prezesem Artialis SA, spółki typu spin-off Uniwersytetu Liege, opracowującej biomarkery. Artialis SA jest producentem testu immunologicznego Coll2-1. YD jest pracownikiem Tilman SA. Wszyscy inni autorzy nie zgłaszają żadnych konfliktów interesów.

NOTA PRAWNA

Niniejszy artykuł jest rozpowszechniany na warunkach licencji „Uznanie autorstwa 4.0 Międzynarodowa (Creative Commons — CC BY 4.0)” (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pl/>), która pozwala na nieograniczone korzystanie, dystrybucję i powielanie utworu na dowolnym nośniku, dla dowolnego celu, także komercyjnego.

Artykuł został uzyskany ze źródła: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-019-1960-5>

Autorami artykułu są: Y. Henrotin, M. Malaise, R. Wittoek, K. de Vlam, J.-P. Bresseur, F. P. Luyten, Q. Jiangang, M. Van den Bergh, R. Uhoda, J. Bentina, T. De Vroey, L. Erpicum, A. F. Donneau oraz Y. Dierckxsens

Artykuł został opublikowany na stronie internetowej: [biomedcentral.com](https://www.biomedcentral.com)

Klauzula wyłączenia odpowiedzialności: Wyłączenie Gwarancji i Ograniczenie Odpowiedzialności.

Jeżeli Licencjodawca oddzielnie nie postanowił inaczej, Licencjodawca, w możliwie najszerszym zakresie, oferuje Utwór Licencjonowany w takiej formie, w jakiej zapoznał się z nim Licencjodawca i nie udziela żadnych zapewnień, ani jakiegokolwiek rodzaju gwarancji, dotyczących Utworu Licencjonowanego, ani wynikających z wyraźnego postanowienia, dorozumianych, ustawowych, ani jakichkolwiek innych. Obejmuje to, bez ograniczeń, rękojmię, zbywalność, przydatność do konkretnego celu, brak naruszeń praw innych osób, brak ukrytych lub innych wad, dokładność, występowanie lub niewystępowanie wad widocznych jak i ukrytych. W przypadku, gdy wyłącznie gwarancji nie jest dozwolone w całości lub w części, niniejsze wyłączenie może nie mieć zastosowania do Licencjodawcy.

W najdalej idącym stopniu, w żadnym wypadku Licencjodawca nie odpowiada wobec Licencjodawcy na żadnej podstawie prawnej (włączając w to, bez ograniczeń, niedochowanie należytej staranności) za bezpośrednie, specjalne, pośrednie, przypadkowe, następcze, karne, ani żadne inne straty, koszty, utracone korzyści, wydatki, ani szkody wynikające z zastosowania niniejszej Licencji Publicznej lub korzystania z Utworu Licencjonowanego, nawet w przypadku, gdy Licencjodawca był powiadomiony o możliwości poniesienia takich strat, kosztów, wydatków, lub szkód. W przypadku, gdy ograniczenie odpowiedzialności nie jest dozwolone w całości lub w części, takie ograniczenie nie ma zastosowania do Licencjodawcy.

Informacja o modyfikacjach i zmianach wprowadzonych do artykułu:

Niniejszy artykuł jest utworem zależnym — tłumaczeniem na język polski artykułu „Bio-optimized Curcuma longa extract is efficient on knee osteoarthritis pain: a double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study”, którego twórcy oraz źródło pochodzenia zostały wskazane wyżej.

Piśmiennictwo

1. Nelson AE. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018; 26:319-25.
2. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, i in. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16072.
3. Mendy A, Park J, Vieira ER. Osteoarthritis and risk of mortality in the USA: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018; 10. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy187>.
4. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, i in. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18:476-99.
5. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, i in. Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR recommendations: an evidence-based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003; 62:1145-55.
6. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, Dincer F, Dziedzic K, Hauselmann HJ, Kalkmanis P, Kloppenburg M, Lohmander LS, Maheu E, Martin-Mola E, Pavelka K. Punzi EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis:

- report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(1): 8-17.
7. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, i in. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2014; 22:363-88.
 8. Doherty M, Hawkey C, Gouder M, Gibb I, Hill N, Aspley S, Reader S. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:1534-41.
 9. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, i in. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and metaanalysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ.* 2015; 350:h1225. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1225>.
 10. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med.* 2015; 26:285-91.
 11. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, i in. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013; 382:769-79.
 12. da Costa B, Keichenbach S, Keller N, i in. Effectiveness of non-steroidal antiinflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet.* 2016; 387:2093-105.
 13. Hochberg MC, Altman RD, April KT, i in. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res.* 2012; 64:465-74.
 14. Ameye LG, Chee WS. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(4):127-35.
 15. Henrotin Y, Lambert C, Couchourel D, Ripoll C, Chiotelli E. Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? A narrative review from the lessons taken with five products. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19:1-21.
 16. Mathy-Hartert M, Jacquemond-Collet I, Priem F, Sanchez C, Lambert C, Henrotin Y. Curcumin inhibits pro-inflammatory mediators and metalloproteinase-3 production by chondrocytes. *Inflamm Res.* 2009; 58:899-908.
 17. Wang J, Ma J, Gu JH, Wang FY, Shang XS, Tao HR, Wang X. Regulation of type II collagen, matrix metalloproteinase-13 and cell proliferation by interleukin-13 is mediated by curcumin via inhibition of NF- κ B signaling in rat chondrocytes. *Mol Med Rep.* 2017;16:1837-45.
 18. Shen L, Ji HF. The pharmacology of curcumin: is it the degradation products? *Trends Mol Med.* 2012; 18:138-44.
 19. Buhrmann C, Mobasher A, Busch F, Aldinger C, Stahlmann R, Montaseri A, Shakibaei M. Curcumin modulates nuclear factor kappaB (NF-kappaB)- mediated inflammation in human tenocytes in vitro: role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J Biol Chem.* 2011; 286(32): 28556-66.
 20. Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018; 52:167-75.
 21. Bannuru RR, Osani MC, Al-Eid F, Wang C. Efficacy of curcumin and Boswellia for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018; 48(3):416-29.
 22. Sahebkar A, Henrotin Y. Analgesic efficacy and safety of curcuminoids in clinical practice: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med.* 2016; 17:1192-202.
 23. Altman R, Asch E, Bloch D, i in. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986; 29:1039-49.
 24. Deberg M, Labasse A, Christgau S, i in. New serum biochemical markers (Coll 2-1 and Coll 2-1 NO2) for studying oxidative-related type II collagen network degradation in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005; 13:258-65.
 25. Deberg M, Dubuc JE, Labasse A, i in. One-year follow-up of Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase serum levels in osteoarthritis patients after hip or knee replacement. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:168-74.
 26. Henrotin Y, Gharbi M, Dierckxsens Y, i in. Decrease of a specific biomarker of collagen degradation in osteoarthritis, Coll2-1, by treatment with highly bioavailable curcumin during an exploratory clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 2014; 14:159-65.
 27. Appelboom T, Maes N, Albert A. A new Curcuma extract (Flexofytol®) in osteoarthritis: results from a Belgian real-life experience. *Open Rheumatol J.* 2014; 8:77-81.
 28. De Breucker S, Rouviere H, Melot C, Appelboom T. Flexofytol® (a Belgian curcumin extract) for the treatment of aged patients with osteoarthritis and comorbidity. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis.* 2017; 7:167-77.
 29. Du Toit R, Pritchard N, Heffernan S, Simpson T, Fonn D. A comparison of three different scales for rating contact lens handling. *Optom Vis Sci.* 2002; 79(5):313-20.
 30. Wang Y, Wang L, Zhu X, Wang D, Li X. Choleric activity of turmeric and its active ingredients. *J Food Sci.* 2016; 81:1800-6.