

گیاهان دارویی مورد استفاده در درمان بیماری‌های روماتولوژیک: یک مرور نظام‌مند

سعید کیان‌بخت

استادیار، گروه پژوهشی فارماکولوژی و طب کاربردی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، کرج
 *آدرس مکاتبه: ایران، کرج، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، صندوق پستی (مهرویل): ۳۶۹ - ۳۱۳۷۵
 تلفن: ۹ - ۳۴۷۶۴۰۱۰ (۰۲۶)، دورنگار: ۳۴۷۶۴۰۲۱ (۰۲۶)
 پست الکترونیک: skianbakht@yahoo.com

تاریخ تصویب: ۹۰/۱۱/۸

تاریخ دریافت: ۹۰/۱/۲۱

چکیده

بیماری‌های روماتولوژیک مانند استئوآرتریت، آرتریت روماتوئید، کمردرد و فیبرومیالژی بسیار شایع هستند. داروهای صنعتی موجود برای درمان این بیماری‌ها، اثربخشی کم و عوارض نامطلوب قابل توجهی دارند. روش‌های متعددی به عنوان مکمل و جایگزین داروهای صنعتی برای درمان این بیماری‌ها به کار می‌روند. یکی از این روش‌ها، استفاده از داروهای گیاهی است. در اینجا، اثرات گیاهان دارویی و مواد موثره گیاهی مورد استفاده در درمان این بیماری‌ها شامل اسید گامالینولنیک، گلوکزآمین، پنجه شیطان (*Harpagophytum procumbens*)، گونه‌های ریحان (*Ocimum*)، گونه‌های بید (*Salix*)، بابونه کبیر (*Tanacetum parthenium*)، *Tripterygium wilfordii*، گونه‌های *Uncaria*، گزنه (*Urtica dioica*)، زنجبیل (*Zingiber officinale*)، زردچوبه (*Curcuma longa*)، کاسنی (*Cichorium intybus*)، نسترن (*Rosa canina*) و مواد غیرقابل صابونی شدن آوکادو/ سویا حاصل از جستجوی مقاله‌های منتشر شده به زبان انگلیسی از سال ۱۹۶۶ تا پایان سال ۲۰۱۱ در بانک‌های اطلاعاتی PubMed و SCOPUS با استفاده از کلمات کلیدی شامل نام‌های علمی، عامیانه و سنتی گیاهان مرور می‌شوند. پژوهش‌های محدودی درباره اثرات ضدروماتیسمی این گیاهان و مواد موثره تاکنون انجام شده است. بنابراین، انجام پژوهش‌های بیشتر برای تعیین مکانیسم عمل، تداخل اثرها، اثربخشی و ایمنی گیاهان دارویی و مواد موثره گیاهی بالقوه مفید در درمان این بیماری‌ها، ضروری به نظر می‌رسد.

گل واژگان: گیاهان دارویی، روماتولوژی، بیماری‌های روماتولوژیک



مقدمه

مصرف داروهای گیاهی توسط بیماران مبتلا به بیماری‌های روماتولوژیک در حال افزایش بوده است. مطابق یک مطالعه در آمریکا، تقریباً ۹۰ درصد بیماران دچار آرتریت از درمان‌های مکمل مانند داروهای گیاهی استفاده می‌نمایند [۱]. بسیاری از بیماران چند درمان جایگزین را امتحان می‌نمایند [۲]. دلایل این سطح بالای محبوبیت، پیچیده [۱] و شامل عوامل زیر است:

- ۱- طب متداول همیشه در حد مطلوب مؤثر نیست.
 - ۲- داروها اغلب عوارض نامطلوب دارند.
 - ۳- داروهای گیاهی توسط رسانه‌های عامه پسند، تارنماهای اینترنت، کتاب‌های عامه پسند، مشاهیر و غیره به شدت تبلیغ می‌شوند.
 - ۴- داروهای گیاهی به طور گسترده‌ای در دسترس هستند و معمولاً به عنوان مکمل‌های غذایی به بازار عرضه می‌شوند.
 - ۵- اغلب درباره اثربخشی آنها، ادعاهای مبالغه‌آمیزی مطرح می‌شود.
 - ۶- عامه تمایل دارند که گیاهان را طبیعی و در نتیجه بی‌ضرر تصور نمایند.
 - ۷- اکثر مصرف‌کنندگان استطاعت پرداخت هزینه‌های اضافی برای داروهای گیاهی را دارند.
- همچنانکه بیماران بیشتری شروع به استفاده از طب جایگزین می‌نمایند، پزشکان و داروسازان به طور فزاینده نیاز به آشنایی با داروهای گیاهی را احساس می‌نمایند [۳، ۴]. در این مطالعه نظام‌مند، خلاصه‌ای از مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی درباره داروهای گیاهی که به طور متداول در درمان بیماری‌های روماتولوژیک استفاده می‌شوند شامل مکانیسم عمل، اثربخشی و عوارض نامطلوب شناخته شده آنها ذکر می‌شود.

روش‌ها

مقاله‌های منتشر شده به زبان انگلیسی از سال ۱۹۶۶ تا پایان سال ۲۰۱۱ در بانک‌های اطلاعاتی PubMed و

SCOPUS مورد جستجو قرار گرفت. کلمات کلیدی مورد استفاده شامل نام‌های علمی، عامیانه و سنتی گیاهان مورد استفاده در درمان بیماری‌های روماتیسمی بود. اطلاعات به دست آمده شامل موارد مصرف، مکانیسم عمل، ارزش درمانی و عوارض جانبی این گیاهان بود.

نتایج

اسید گاما لینولنیک (Gammalinolenic acid)

اسید گامالینولنیک (GLA)، یک اسید چرب غیراشباع، در روغن‌های گل مغربی (*Oenothera biennis*)، بذر (Seed) گل گاوزبان (*Borago officinalis*) و بذر انگور فرنگی سیاه (*Ribes nigrum*) (Black currant) یافت می‌شود. GLA در کاهش التهاب مفصل در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA) و علائم سیکا (Sicca) سندروم شوگرن (Sjogren) مؤثر شناخته می‌شود. رژیم غذایی غنی از روغن گل مغربی، غلظت سرومی GLA را افزایش می‌دهد. GLA به اسید دی هوموگامالینولنیک (Dihomogammalinolenic acid) (DGLA) متابولیزه می‌شود که پیش‌ساز بلافاصله پروستاگلاندین E1 (PGE₁)، یک آیکوزانوئید با خواص ضدالتهاب و تنظیم ایمنی (Immunoregulatory) شناخته شده است. خود GLA نمی‌تواند به لوکوتری ان‌ها (LT) (*Leukotrienes*) تبدیل شود ولی می‌تواند یک مشتق ۱۵- هیدروکسیل تشکیل دهد که تبدیل اسید آراشیدونیک به لوکوتری ان‌ها را مسدود می‌نماید. افزایش مصرف GLA می‌تواند موجب شود که این ماده به عنوان یک مهارکننده رقابتی PGE₂ و LTs عمل و به این ترتیب، التهاب را مهار نماید [۵].

پس از آزاد شدن اینترلوکین-۱ بتا (IL-1β) (Interleukin-1β) ناشی از لیپوپلی ساکارید (LPS) (Lipopolysaccharide)، IL-1 موجب آزاد شدن IL-1β می‌شود که این فرایند، خودالقاء (Auto-induction) نامیده می‌شود. GLA در شرایط برون تنی (in vitro)، pro-IL-1β mRNA ناشی از LPS را



به علت تعداد زیاد کپسول‌های تجویز شده، از مطالعه خارج شدند [۸،۹]. مروری درباره مطالعات مربوط به بررسی اثربخشی GLA در RA، پیشنهاد نموده که GLA در RA مؤثر است ولی مطالعات کنترل شده بیشتری مورد نیاز است [۱۰].

فایده اسید چرب امگا - ۶ GLA در سندروم شوگرن اولیه در یک کارآزمایی تصادفی شده دارای شاهد دارونمای دوسو بی‌خبر ۶ ماهه با ۹۰ بیمار ارزیابی گردید. بهبود از نظر آماری معنی‌دار در پی‌آمد اولیه خستگی اندازه‌گیری شده با مقیاس آنالوگ بصری (VAS) (Visual analog scale) و زمان لازم برای خواب / استراحت طی یک دوره ۲۴ ساعته وجود نداشت. همین‌طور، پی آمدهای ثانویه خشکی چشم، خشکی دهان، درد، تغییرات در آزمایش Schirmer-1، امتیاز (Score) Bijsterveld، اندازه‌گیری بزاق کامل تحریک نشده (Unstimulated whole sialometry)، مصرف اشک مصنوعی یا ضددردها به طور معنی‌دار بهبود نیافت [۱۱].

عوارض جانبی GLA شامل سردرد، اسهال، یبوست، نفخ و آروغ است [۱۲]. بذر گل گاوزبان، مقادیر کمی آلکالوئیدهای پیرولیزیدین (PA) (Pyrrolizidine) دارد که اثر سمی بر کبد دارند. ۲ تا ۴ کپسول ۵۰۰ میلی‌گرم بذر گل گاوزبان می‌تواند ۵ تا ۱۰ μg PA داشته باشد. در حالی‌که، عوارض جانبی از PA گزارش نشده، مصرف آن طی بارداری و شیردهی توصیه نمی‌شود [۱۳]. گزارش شده که روغن گل مغربی علایم صرع لوب گیجگاهی را تشدید می‌نماید و نباید در بیمارانی که سابقه صرع دارند مصرف شود. روغن گل مغربی ممکن است هنگام مصرف با داروهای بیهوش کننده و داروهایی که آستانه تشنج را پایین می‌آورند مانند فنوتیازین‌ها و داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای تشنج ایجاد نماید [۱۴].

گلوکزآمین و کندرویتین

اطلاعات متناقضی درباره اثربخشی گلوکزآمین و کندرویتین وجود دارد. گلوکزآمین، یک آمینومونوساکارید است که علاوه بر اینکه در گیاهان وجود دارد، در بدن تولید می‌شود

به طور متوسط کاهش می‌دهد، ولی خودالقائه بیان ژن pro-IL-1 β ناشی از IL-1 α را به طور بارز کاهش می‌دهد. در حالی‌که، IL-1 β برای دفاع میزبان اهمیت دارد، فرایند تشدید در افرادی که به طور ژنتیکی مستعد هستند ممکن است مفرط باشد و احتمال دارد که فرد را مستعد التهاب نماید [۶]. هنگامی که آنتاگونیست گیرنده IL-1 (IL-1Ra) برای انسداد خودالقائه و خودالقائه ناشی از IL-1 α استفاده شد، تقریباً ۴۰ درصد آزادشدن IL-1 β از سلول‌های تحریک شده با LPS به علت خودالقائه بود. GLA خودالقائه IL-1 β را کاهش می‌دهد، در حالی‌که بر پاسخ اولیه IL-1 β به LPS اثر ندارد. عقیده بر این است که GLA پروتئینی را القاء می‌نماید که پایداری pro-IL-1 β mRNA را کاهش می‌دهد. بنابراین، کاهش خودالقائه IL-1 β در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی مزمن ممکن است محافظت‌کننده باشد. GLA، مقدار IL-1Ra ترشح شده از مونوسیت‌ها و سلول‌های مونونوکلئر خون محیطی انسان به علت تحریک توسط LPS را نیز افزایش می‌دهد که موجب بالا رفتن نسبت IL-1Ra/IL-1 β سرم می‌شود [۷].

روغن بذر انگور فرنگی سیاه (BCSO) غنی از GLA و اسید آلفا لینولینیک (ALA) است. GLA و اسید آیکوزاپنتائوئیک (Eicosapentaenoic acid) که از ALA مشتق می‌شود هر دو التهاب و آسیب بافت مفصل را در RA مهار می‌نمایند. یک مطالعه تصادفی شده دارای شاهد دارونمای دوسو بی‌خبر ۲۴ هفته‌ای در بیماران مبتلا به سینوویت (Synovitis) روماتوئید فعال دریافت که BCSO با دوز روزانه ۱/۴ گرم منجر به کاهش علایم و نشانه‌های فعالیت بیماری می‌شود. GLA، تعداد مفاصل حساس را ۳۶ درصد و تعداد مفاصل متورم را ۲۸ درصد کاهش داد، در صورتیکه دارونما، بهبود معنی‌داری پدید نیاورد. GLA در درمان RA به خوبی تحمل شد و مؤثر بود. اثرات مفید پس از ۶ تا ۱۲ هفته درمان پدید می‌آیند. GLA با دوزهای کوچک‌تر از دوز استفاده شده در این مطالعه، مؤثر نبوده است. در حالی‌که هیچ بیماری به علت عوارض نامطلوب از گروه درمان خارج نشد، بیمارانی



زیست ساخت آیکوزانوئید ناشی از A23187 را سرکوب نماید [۲۳].

مطالعه‌ای درباره عصاره‌های پنجه شیطان دریافت که عصاره WS1531 در مقایسه با هارپاگوساید خالص یا سایر اجزای عصاره، اثر مهار قوی‌تری بر تولید Cys-LT ناشی از یونفور A23187 دارد. همانند مطالعات قبلی، اجزای فاقد هارپاگوساید، اثر مهار بارزی نداشتند. همچنین شواهدی وجود دارد که عصاره، تولید میلوپراکسیداز از نوتروفیل‌های تحریک شده را کاهش می‌دهد و ممکن است مسیر التهابی پروستاگلاندین E₂ را از طریق مهار فعالیت سیکلوآکسیژناز ۲ (COX-2) مسدود نماید. بنابراین، هارپاگوساید با مهار متابولیسم اسید آراشیدونیک و تداخل با زیست ساخت آیکوزانوئید، اثر ضدالتهاب دارد [۲۴].

کارآزمایی‌های بالینی موجود شامل کلاً ۴۹۰۰ نفر شرکت‌کننده مبتلا به اوستئوآرتریت یا آرتروز روماتیسمی مفصل باسن (Hip) یا زانو، کمردرد غیراختصاصی مزمن یا شکلی از درد عضلانی - استخوانی منتشر است [۲۵،۲۶]. اشکالات مطالعات اولیه شامل تفاوت در متغیرهای بالینی مورد بررسی، عدم استانداردسازی عصاره پنجه شیطان و دوزهای متفاوت عصاره است [۲۷]. ولی ۱۱ کارآزمایی مشاهده‌ای فاقد شاهد، بهبود حرکت و کاهش درد کلی را نشان دادند [۲۶،۲۸]. هفت مطالعه دارای شاهد دارونمای دوسو بی‌خبر، کاهش درد جزئی تا معنی‌دار در گروه‌های پنجه شیطان نشان دادند [۲۷]. روش‌شناسی ۵ مطالعه در بین آنها مورد سؤال و فاقد شفافیت است [۲۷]. ولی ۲ مطالعه از بین آنها، کیفیت بالایی دارند و بهبود کوتاه مدت شدت درد و دوز داروی نجات (دارویی که در صورت وخامت بیماری استفاده می‌شود) (Rescue medication) برای دوزهای روزانه عصاره استاندارد شده بر اساس ۵۰ یا ۱۰۰ میلی‌گرم هارپاگوساید را به وضوح نشان می‌دهند [۲۹]. پی‌گیری ۱ ساله، تحمل بالای عصاره پنجه شیطان را نیز نشان داد [۳۰].

پنج مطالعه مقایسه‌ای دوسو بی‌خبر شامل کارآزمایی دیگری با کیفیت بالا بود که برابری (Equivalence) احتمالی

پنجه شیطان با داروهای متداول به خصوص داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی را نشان داد [۲۷،۳۰].

یک مطالعه ۴ هفته‌ای دوسو بی‌خبر تصادفی شده، ۲ دوز روزانه عصاره خوراکی پنجه شیطان WS1531، ۶۰۰ و ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز را با دارونما در ۱۹۷ بیمار مستعد تشدید کمردرد مقایسه نمودند. مطالعه نامبرده، تسکین درد را در تشدیدهای بدتر از ۵ در یک مقیاس درد آنالوگ بصری (Visual analog pain scale) ۰ تا ۱۰ مورد بررسی قرار داد. ترامادول، تا ۴۰۰ میلی‌گرم در روز، به عنوان داروی نجات مجاز بود. از ۱۸۳ بیماری که مطالعه را به پایان رساندند، ۱۰ بیمار در گروه دوز بالا، ۶ نفر در گروه دوز پایین و ۳ نفر در گروه دارونما فاقد درد بودند ($p = ۰/۰۲۷$) [۳۱].

دولتفین (Doletaffin)، عصاره‌ای از پنجه شیطان، در یک مطالعه پایلوت دوسو بی‌خبر تصادفی شده برای درمان تشدید حاد کمردرد با روفکوکسیب (Rofecoxib) مقایسه شد. دو گروه ۴۴ نفری، ۱ گروه دریافت‌کننده دولتفین دارای ۶۰ میلی‌گرم هارپاگوساید برای ۶ هفته و گروه دیگر دریافت‌کننده روزانه ۱۲/۵ میلی‌گرم روفکوکسیب، در این مطالعه شرکت کردند. دو گروه مجاز بودند روزانه تا ۴۰۰ میلی‌گرم ترامادول به عنوان داروی نجات استفاده کنند. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها از نظر تسکین درد وجود نداشت و نتیجه این بود که مطالعاتی با تعداد بیشتری از بیماران برای نشان دادن برابری مورد نیاز است [۳۲].

عوارض جانبی گزارش شده از عصاره‌های پنجه شیطان شامل اختلالات خفیف گوارشی است. به طور سنتی به بیماران مبتلا به زخم معده یا دوازدهه، سنگ صفرا، یا دیابت پیشنهاد می‌شود که از این عصاره‌ها استفاده نمایند. هیچ‌گونه سمیت درازمدت یا تداخل دارویی برای آن شناخته نشده است [۲۱].

مطالعاتی که تاکنون درباره پنجه شیطان انجام شده نشان‌دهنده اثر ضدالتهابی و نیز ارزش درمانی و ایمنی احتمالی آن در درمان بیماری‌های عضلانی-اسکلتی، آرتروز روماتوئید و استئوآرتریت هستند. با توجه به اینکه، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در درازمدت، عوارض جانبی خطرناکی مانند



ایندومتاسین و آسپیرین تورم را کاهش ندادند. هنگامی که التهاب با استفاده از لوکوتری ان B₄ ایجاد شد *O. basilicum* و اسید کافئیک یک اسید فنولیک ساده التهاب را به ترتیب ۵۴ و ۵۸ درصد کاهش دادند این اثر ممکن است به علت مهار لیپوکسیژناز توسط روغن باشد. *O. sanctum* (۳ میلی گرم بر کیلوگرم) تورم پا ناشی از اسید آراشیدونیک را در موش صحرایی ۶۳ درصد کاهش داد در صورتی که ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم ایندومتاسین و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم اسید کافئیک به ترتیب کاهش ۱۰ و ۵۰ درصد ایجاد نمودند [۳۵]. این آزمایش‌ها نشان می‌دهند که *O. sanctum* ممکن است هر دو مسیر سیکلواکسیژناز و لیپوکسیژناز متابولیسم اسید آراشیدونیک را مهار نماید. مطالعات بیشتری برای روشن شدن مکانیسم دقیق مورد نیاز است.

هیچ گونه عوارض جانبی شناخته شده‌ای از مصرف گیاهان جنس *Ocimum* گزارش نشده است. تعداد پاسخ دهندگان در ارزیابی درمان‌ولوژیک برای درمانیت تماسی از طریق آزمایش چسب پوستی (Patch) برای ریحان در غلظت‌های ۱۰ و ۲۵ درصد برابر ۰ بود [۳۶]. ولی درباره وجود استراگل (Estragol)، ترکیبی که به مقادیر مختلف در روغن فرار ریحان یافت می‌شود، نگرانی وجود دارد. این ماده در حالی که به مقادیر کم وجود دارد ممکن است سرطان‌زا باشد و موجب انقباضات رحم شود. بنابراین، مصرف این روغن، به خصوص در زنان باردار و شیرده، باید با احتیاط باشد [۳۷]. هیچ کارآزمایی بالینی در منابع یافت نشد.

گونه‌های جنس *Salix*

گونه‌های *Salix*، درخت بید، را یکی از اولین نمونه‌های تکامل یک داروی جدید از یک داروی گیاهی می‌دانند. خواص ضد درد و ضد تب پوست بید از زمان تمدن‌های مصر، یونان، هند و روم باستان شناخته شده هستند. اولین نوشته درباره استفاده از پوست بید، در پاپیروس Ebers یافت می‌شود که رساله‌ای مصری درباره طب با قدمت بیش از ۳۵۰۰ سال است. بقراط (Hippocrates)، دیوسکوریدس (Dioscorides) و

خونریزی از دستگاه گوارش و وقایع قلبی - عروقی می‌توانند ایجاد نمایند، پنجه شیطان که عوارض جانبی خفیف کمی دارد، ممکن است جایگزین ایمن‌تری برای داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی باشد [۲۵، ۲۷].

گونه‌های جنس *Ocimum*

گونه‌های *Ocimum* یا ریحان (Basil) قرن‌ها در طب سنتی هند (Ayurveda) مصرف شده‌اند. *Ocimum sanctum* در هند به نام *tulsi* یا ریحان مقدس، معروف و برای پیشگیری و درمان سرماخوردگی، سردرد و انواع مختلف مسمومیت مصرف شده است. همچنین گفته می‌شود که این گیاه خواص ضد مالاریا، ضد درد، ضد التهاب و ضد تب دارد. روغن گیاه حداقل ۵ اسید چرب دارد که عبارتند از: پالمیتیک، استئاریک، اولئیک، لینولئیک و لینولنیک. اسید لینولنیک موجود در *O. Sanctum* ممکن است مسئول اثر ضد التهاب آن باشد [۳۳]. *O. basilicum*، *O. Sanctum* (ریحان معمولی)، *kali tulsi* و *O. americanum* (ریحان آمریکایی) دارای مقادیر متفاوتی اسید لینولنیک هستند و تورم پا (Paw edema) ناشی از کاراگینان، پروستاگلاندین E₂ (PGE₂)، لوکوتری ان (LT) (Leukotriene) و اسید آراشیدونیک را مهار می‌نمایند [۳۴]. روغن ثابت یا غیر فرار *O. basilicum* بالاترین درصد اسید لینولنیک را دارد و موثرترین است [۳۴].

تزریق صفاقی روغن ثابت *O. basilicum* با دوز ۳ mL/kg در موش صحرایی (rat)، تورم پا ناشی از هیستامین را ۶۹، تورم ناشی از سروتونین را ۵۰ درصد، تورم ناشی از پروستاگلاندین را ۴۴ درصد، تورم ناشی از برادی کینین را ۵۴ درصد و تورم ناشی از هیالورونیداز را ۵۵ درصد در مقایسه با کنترل کاهش داده که دال بر این است که روغن ثابت به طور بالقوه اثرات آنتی هیستامین، آنتی سروتونین و آنتی پروستاگلاندین دارد. همان مطالعه نشان داد که روغن ثابت *O. basilicum* تورم پا ناشی از اسید آراشیدونیک را به طور وابسته به دوز در موش صحرایی مهار نموده در حالی که



پلینی پدر (Pliny the Elder) همگی، جوشانده، یا عصاره آب داغ، پوست بید را برای درد روماتیسمی پیشنهاد نموده‌اند. بقراط حتی جویدن برگ بید را برای تسکین درد زایمان توصیه نمود [۳۸]. کشیش ادموند استون (Rev. Edmund Stone) در سال ۱۷۶۳ با ساییدن پوست بید از پودر آن برای درمان ۵۰ نفر مردم ساکن در محدوده کلیسا که مبتلا به تب و تب متناوب (احتمالاً مالاریا) بودند استفاده نمود. او ضمن گزارش یافته‌هایش به انجمن سلطنتی لندن اظهار نمود: «من برای انتشار خواص این داروی با ارزش انگیزه‌ای جز این ندارم که ماده مذکور به طور کامل و صحیح در همه شرایط و موقعیت‌ها مورد آزمایش قرار گیرد و جهان از منافع آن بهره‌مند شود» [۳۹].

اکسایش سالیسین (Salicin)، یکی از مواد موجود در پوست بید، اسید سالیسیلیک تولید می‌نماید. این ماده تا نیمه قرن ۱۸ تولید می‌شد، ولی استفاده از آن به علت تحریک شدید معده، محدود بود. یک شیمیدان فرانسوی به نام چارلز گرهاردت (Charles Gerhardt) در سال ۱۸۵۳ اسید سالیسیلیک را با استفاده از بافر کلرید استیل و سدیم، خشتی و اسید استیل سالیسیلیک تولید نمود. محصول این واکنش موثر بود، ولی او علاقه‌ای برای عرضه آن به بازار نداشت و کشف خود را رها کرد. یک شیمیدان شرکت بایر به نام فلیکس هوفمان (Felix Hoffmann) که در جستجوی دارویی با مزه قابل قبول برای درمان آرتریت روماتوئید پدرش بود در سال ۱۸۹۷ محصول مذکور را دوباره کشف کرد. در سال ۱۸۹۹، بایر، اسید استیل سالیسیلیک را با نام تجاری آسپیرین به بازار عرضه کرد که یکی از موفق‌ترین داروها در تاریخ بود [۴۰].

علاقه به پوست بید به عنوان دارویی برای سندروم‌های درد مزمن دوباره بازگشته است. در حالیکه بید سفید (*Salix alba*)، گونه‌ای از پیداست که بیشترین مصرف را برای مقاصد دارویی دارد، بید شکاف (*Salix fragilis*) (crack willow)، بید ارغوانی (*Salix purpurea*) و بید بنفش (*Salix daphnoides*)، همگی غنی از سالیسین هستند و ممکن است تحت عنوان پوست بید فروخته شوند.



یک مطالعه دوسو بی‌خبر تصادفی شده ۴ هفته‌ای، اثربخشی عصاره پوست بید را در ۲۱۰ بیمار دچار تشدید کمردرد مزمن که حداقل ۵ از ۱۰ در مقیاس آنالوگ بصری بود ارزیابی نمود. بیماران در این مطالعه کلاً ۱۲۰ یا ۲۴۰ mg سالیسین در روز یا روزانه دو مرتبه دارونما دریافت نمودند. ترامادول تا ۴۰۰ میلی‌گرم در روز به عنوان داروی نجات مجاز بود. بیماران گروه دوز پایین، ۱ قرص ۳۹۳ میلی‌گرم عصاره خشک پوست بید (معادل ۱۲۰ سالیسین) و یک قرص دارونما، در حالیکه گروه دوز بالا، ۲ قرص محتوی ۳۹۳ میلی‌گرم عصاره خشک پوست بید دریافت نمودند. تعداد بیمارانی که برای حداقل ۵ روز در هفته آخر مطالعه، درد نداشتند و ترامادول مصرف نمی‌کردند، پی آمد اصلی بود. در هفته آخر درمان، ۳۹ درصد بیماران گروه دوز بالا، ۲۱ درصد در گروه دوز پایین و ۶ درصد بیماران دریافت کننده دارونما به این پی آمد دست یافتند ($p < ۰/۰۰۱$). بیماران گروه دارونما در مقایسه با گروه‌های درمان به ترامادول بیشتری برای هر هفته مطالعه نیاز داشتند ($p < ۰/۰۰۱$) [۴۱].

در یک مطالعه دارای شاهد دارونما و دوسو بی‌خبر دیگر، ۷۸ بیمار دچار استئوآرتریت باسن (Hip) یا زانو به طور تصادفی روزانه ۲ قرص پوست بید معادل روزانه ۲۴۰ میلی‌گرم سالیسین یا دارونما برای ۲ هفته پس از یک دوره شستشو (Washout) ۴ تا ۶ روزه با دارونما دریافت نمودند. سایر داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، کورتیکواستروئیدها و ضددردها در هیچ نقطه‌ای از مطالعه مجاز نبودند. یک اثر ضددرد متوسط یافت شد: امتیاز درد شاخص اوستئوآرتریت دانشگاه‌های وسترن اونتاریو و مک مسترز Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) pain score ۱۴ درصد پس از ۲ هفته درمان با داروی فعال در مقایسه با افزایش ۲ درصد در گروه دارونما، کاهش یافت. ثبت روزانه مقیاس درد بصری توسط بیمار، اثربخشی سالیسین را تایید نمود (ارزیابی پژوهشگر، $p = ۰/۰۰۷۳$; ارزیابی بیمار، $p = ۰/۰۰۰۲$) [۴۲].

(Exploratory) مورد استفاده قرار گرفت. یک مطالعه تاییدی و دو مطالعه اکتشافی اثر ضددرد وابسته به دوز در بیماران مبتلا به کمردرد را نشان می‌دهند که کمتر از روفکوکسیب نیست. نتایج ضدونقیض در بیماران دچار استئوآرتریت در یک مطالعه اکتشافی و یک مطالعه تاییدی به دست آمد. اثر معنی‌داری در یک مطالعه تاییدی در بیماران دچار آرتریت روماتوئید مشاهده نشد، ولی این مطالعه توان آماری کافی نداشت. تمام مطالعات عصاره‌های اتانولی با دوزهای روزانه تا ۲۴۰ میلی‌گرم سالیسین طی دوره‌های تا شش هفته را مورد بررسی قرار دادند. عوارض نامطلوب جزئی طی درمان اتفاق افتاد. مرور مذکور شواهد متوسطی از اثربخشی برای مصرف عصاره اتانولی پوست بید در کمردرد ارائه می‌دهد [۴۶].

پوست بید به علت قیمت بالاتر آن در مقایسه با داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی و فقدان شواهد دال بر ایمنی مورد انتقاد قرار گرفته است. استئوآرتریت یک بیماری مزمن است. بنابراین، قبل از اعلام ایمنی و اثربخشی سالیسین، کارآزمایی‌های طولانی‌تر از ۴ هفته باید انجام شود. ترکیب مذکور قبل از اینکه ایمنی آن اثبات شود باید از نظر اثرات کلیوی، کبدی، هماتولوژیک و تداخل با سایر داروها کاملاً ارزیابی گردد [۴۷]. عاقلانه خواهد بود که پوست بید برای اجتناب از خطر سندروم ری (Rey's syndrome) در کودکان، در بیماران دچار بیماری زخم گوارشی، دیابت، بیماری کبد یا کلیه و افرادی که به آسپیرین حساسیت (Allergy) دارند مصرف نشود.

بابونه کبیر (*Tanacetum parthenium*)

بابونه کبیر (*T. parthenium*) (Feverfew)، گیاهی معطر است که به طور سنتی به عنوان دارویی برای درمان تب، آرتریت روماتوئید و میگرن استفاده شده است. یونانیان باستان به این علت آن را *Parthenium* می‌نامیدند که طبق افسانه‌ای، از این گیاهی برای نجات جان کارگری استفاده شد که طی ساخت معبد Parthenon از آن به پایین افتاده بود. پاندونیوس دیوسکوریدس (*Pandonius Dioscorides*)، یک پزشک

یک کارآزمایی تصادفی شده باز (Open) ۴ هفته‌ای، روزانه ۱۲/۵ میلی‌گرم روفکوکسیب، یک مهارکننده سیکلواکسیژناز ۲، را با روزانه ۲۴۰ میلی‌گرم سالیسین در ۲۲۸ بیمار ۱۸ تا ۸۰ ساله دچار تشدید حاد کمردرد مقایسه نمود. در پایان ۴ هفته، ۶۰ درصد بیماران در هر گروه به خوبی به درمان پاسخ دادند، که بهبود بیش از ۳۰ درصد مقیاس درد کل آرهوس (Arhus total pain scale) نسبت به سطح پایه (Baseline) این را نشان داد. تفاوتی در اثربخشی بین ۲ گروه درمان وجود نداشت، وقوع عوارض نامطلوب، شبیه هم و روفکوکسیب ۴۰ درصد گران‌تر از عصاره پوست بید بود [۴۳].

اسید جنتیزیک (*Gentisic acid*)، اسید سالیسیلیک و اسید سالیسیوریک (*Salicyuric acid*)، متابولیت‌های اصلی سالیسین هستند و اسید سالیسیلیک، ترکیب اصلی موجود در سروم است. پس از خوردن پوست بید، سطح بیشینه اسید سالیسیلیک در سروم در کمتر از ۲ ساعت یافت شد. ۲۴۰ میلی‌گرم سالیسین معادل تقریباً ۸۷ میلی‌گرم استیل سالیسیلات و بیش از اینکه ضددرد باشد محافظ قلب است. این مطالعه همچنین دریافت که فراهمی زیستی (*Bioavailability*) سالیسین در فرمولاسیون مورد بررسی، بیشتر از سایر مطالعات بود [۴۴]. این نشان می‌دهد که فرمولاسیون‌های مختلف عصاره پوست بید منجر به فراهمی زیستی‌های متفاوتی می‌شود، مفهومی که ممکن است به همه داروهای گیاهی قابل تعمیم باشد. معلوم شد که مصرف خوراکی ۲۴۰ میلی‌گرم عصاره، تاثیر کمتری بر به هم چسبیدن پلاکت‌ها در مقایسه با استیل سالیسیلات دارد ($p = 0/001$) [۴۵]. در حالی‌که عقیده بر این است که سالیسین، ضددرد اصلی در پوست بید است، سایر ترکیبات مانند تانن‌ها، فلاونوئیدها و استرهای سالیسین نیز ممکن است در اثر کلی آن نقش داشته باشند [۴۲].

یک مرور نظام‌مند به منظور به روز نمودن شواهد مربوط به اثربخشی پوست بید در درمان درد عضلانی - استخوانی انجام شده است. چهار کارآزمایی با طراحی تاییدی (Confirmatory) و چهار کارآزمایی با طراحی اکتشافی



یونانی قرن اول، در بیش از ۱۹۰۰ سال قبل، این گیاه را برای «سوزش سنت آنتونی (St. Anthonies fire)» و همه التهاب‌های داغ و ورم‌های داغ» توصیه نمود [۴۸].

برگ‌های تازه این گیاه را می‌توان جوید و قرص‌های تهیه شده از برگ‌های خشک در اروپا و آمریکا به سهولت در دسترس هستند. ماده موثره گیاه به نام پارتنولید (Parthenolide)، تولید ترومبوکسان B_2 و لوکوتری ان B_4 توسط گلبول‌های سفید صفاقی موش صحرایی و گلبول‌های سفید پلی مورفونوکلیتر انسان را به طور وابسته به دوز مهار می‌نماید [۴۹]. بابونه کبیر ترشح $TNF-\alpha$ و $IL-1$ را نیز مهار می‌نماید.

مطالعات اجزای (Fractions) عصاره‌های بابونه کبیر منجر به شناسایی چند بوترولاکتوز متیلن سزکوئی ترین (Sesquiterpene methylene butrolactose)، مانند پارتنولید و کانین (Canin) شده است. این اجزا مسئول بسیاری از خواص نسبت داده شده به عصاره‌های خام هستند. عصاره‌های خام بابونه کبیر و همچنین پارتنولید خالص شده، می‌توانند بیان مولکول چسبندگی (Adhesion molecule) را در فیبروبلاست‌های سینیویال انسان تغییر دهند. افزایش مولکول‌های مربوط به چسبندگی در سینیویوم ملتهب بیماران دچار آرتریت روماتوئید یافت می‌شود. تیمار اولیه فیبروبلاست‌های سینیویال با عصاره خام بابونه کبیر یا پارتنولید خالص شده منجر به مهار بیان مولکول چسبندگی بین سلولی-۱ (Intercellular adhesion molecule-1) (ICAM-1) ناشی از $IL-1$ (تا ۹۵ درصد)، $TNF-\alpha$ (تا ۹۳ درصد)، اینترفرون-گاما ($Interferon-\gamma$) (تا ۳۹ درصد) و کاهش چسبندگی تی-سل (T-cell) شد [۵۰].

مکانیسم عمل دیگر بابونه کبیر از طریق مهار $I\kappa B$ kinase است. $Nuclear\ factor-\kappa B$ (NF- κB)، یک عامل اصلی نسخه برداری در بیان چند ژن دخیل در فرآیند التهاب است. NF- κB متصل به $I\kappa B$ ، مهارکننده آن، در سیتوپلاسم سلول‌های تحریک نشده است. فسفریلاسیون $I\kappa B$ به وسیله کمپلکس $I\kappa B$ kinase (IKK) منجر به تجزیه $I\kappa B$ و آزاد

شدن NF- κB و سپس ورود آن به داخل هسته می‌شود که در آنجا چند ژن سایتوکاین دخیل در فرآیند التهاب را فعال می‌نماید. IKK از ۲ زیرواحد فعال یعنی $IKK\alpha$ و $IKK\beta$ تشکیل شده است. پارتنولید به طور اختصاصی به $IKK\beta$ متصل و آن را مهار می‌نماید. این امر منجر به حفظ اتصال $I\kappa B$ -NF- κB و عدم فعال شدن NF- κB یا ورود به داخل هسته می‌شود [۵۱].

$IL-12$ عمدتاً از طریق تی-سل‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی (Natural killer cells)، به وسیله القای تولید اینترفرون - گاما توسط آنها، چند فعالیت بیولوژیک ایجاد می‌نماید. پارتنولید، تولید $IL-12$ در ماکروفاژهای موش سوری (Mouse) فعال شده توسط LPS را به طور معنی‌دار و وابسته به دوز مهار نمود. این ممکن است تا اندازه‌ای به علت تنظیم رو به پایین (Down-regulation) اتصال NF- κB به توالی p40- κB (Sequence)، یک پروموتور (Promoter) p40 دارای جایگاه اتصال برای NF- κB ، باشد [۵۲].

NF- κB در تولید نیتریک اکساید سینتاز قابل القاء (iNOS) نقش دارد و نسخه برداری پروتئین‌های مرحله حاد، سایتوکاین‌ها، مولکول‌های چسبندگی و آنزیم‌های ضد اکسایشی را کنترل می‌نماید. نیتریک اکساید (NO)، که می‌تواند از iNOS تولید شود، به عنوان عامل میگرد شناخته شده است. گلیسرل تری نترات (GNT) یک دهنده NO است که هنگامی که به افراد مستعد میگرد انفوزیون می‌شود، میگرد تأخیری ایجاد می‌نماید. تأخیر در شروع سردرد ممکن است به علت زمان لازم برای تنظیم رو به بالای (Up-regulate) ژن‌های مسئول ایجاد سردرد باشد. مطالعه‌ای نشان داده که پارتنولید (3 mg/kg IP)، فعال شدن NF- κB ناشی از GNT، بیان iNOS و تولید NO توسط سخت شامه (Dura mater) موش صحرایی (Rat) را مهار نموده است [۵۳]. بنابراین، انسداد NF- κB ، ممکن است هدف مهمی در پیشگیری و درمان میگرد باشد.

یک مطالعه درون‌تنی (in vivo) با *T. parthenium* خوراکی بر ضد از درد به خود پیچیدن (Writhing) ناشی از



و تشدید می‌نماید و ممکن است منجر به سقط خود به خودی شود. علاوه بر این، گیاه مذکور از خانواده رگ وید (Ragweed) است و به علت واکنش متقاطع با آن می‌تواند موجب حساسیت شود [۵۸].

Tripterygium wilfordii

Tripterygium wilfordii HOOK F (Tw) عضوی از خانواده Celastraceae، یک نرم ساقه (Vine) چند ساله است که در جنوب چین یافت می‌شود. این گیاه را Lei Gong Teng، نرم ساقه خدای رعد، نیز می‌نامند. Tw، یک داروی سنتی چینی است که از ریشه مشتق می‌شود و برای درمان تعدادی از بیماری‌های خودایمنی (Autoimmune) و التهابی مانند آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، اسپوندیلیت انکیلوزان، پسوریازیس، جراحات التهابی جدام و بیماری کلیه به کار رفته است. عصاره Tw، تولید سایتوکاین‌ها و سایر واسطه‌ها را از فاگوسیت‌های مونونوکلر از طریق انسداد تنظیم رو به بالای تعدادی از ژن‌های مولد التهاب شامل TNF α ، COX2، ایتترفرون گاما، IL-2، پروستاگلندین و iNOS مهار می‌نماید [۵۹، ۶۰]. عقیده بر این است که اثرات درمانی و نامطلوب فراورده نامبرده، به علت تریپتولید (Triptolide) و تریپدیولید (Triptodioid) است که هر دو ترکیبات دی ترپنئوئید (Diterpenoid) دارای گروه‌های اپوکسید (Epoxide) هستند و اثرات سرکوبگر ایمنی و ضدالتهاب با اثربخشی مشابه در شرایط درون‌تنی و برون‌تنی دارند [۶۱].

گاوژ روزانه ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تریپتولید برای ۲۸ روز، شروع آرتریت را در موش‌های صحرایی ایمن شده با کلاژن نوع II گاوی به طور معنی‌داری در مقایسه با کنترل به تأخیر انداخت ($p = ۰/۰۳۹$). تریپتولید، وقوع آرتریت ($p = ۰/۰۲۴$)، امتیاز (Score) شدت آرتریت بالینی ($p < ۰/۰۰۰۱$)، امتیاز شدت آرتریت هیستوپاتولوژیک ($p < ۰/۰۰۰۱$) و ایمنی با واسطه سلول درون‌تنی به کلاژن ($p = ۰/۰۰۰۴$) را نیز به طور معنی‌دار کاهش داد [۶۲]. درمان

اسید استیک در موش سوری (mice) و ورم پا ناشی از کاراگینان در موش صحرایی، یک پاسخ ضدالتهابی وابسته به دوز را نشان داد. بابونه کبیر بدون تغییر رفتار طبیعی حیوانات، اثرات ضد درد و ضدالتهاب داشت. تزریق نالوکسون، یک آنتاگونیست اویپات، اثرات سودمند مشاهده شده را از بین نبرد [۵۴]. ولی، یک مطالعه دارای شاهد دارونمای دوسو بی‌خبر با بابونه کبیر (۷۰ تا ۸۶ میلی‌گرم) در ۴۱ زن دچار آرتریت روماتوئید فعال، هیچ‌گونه تفاوتی در سفتی، درد، نیروی محکم در دست گرفتن، سرعت رسوب گلبول قرمز (ESR)، پروتئین واکنش دهنده C (CRP) یا توانایی عملکردی را در پایان مطالعه ۶ هفته‌ای نشان نداد [۵۵].

مروری نظام‌مند درباره اثربخشی بابونه کبیر در مقابل دارونما برای میگرن توسط بانک اطلاعاتی کوچران (Cochrane)، ۴ کارآزمایی را یافت که با معیارهای ورود مطابقت داشتند. اکثر کارآزمایی‌ها دال بر اثر سودمند بابونه کبیر در مقایسه با دارونما بودند. ولی، بزرگ‌ترین کارآزمایی، که کارآزمایی دارای بالاترین کیفیت روش شناختی نیز بود، منفعت معنی‌داری برای بابونه کبیر نیافت [۵۶]. پس از آن، یک کارآزمایی شاهددار چندمرکزی دوسو بی‌خبر تصادفی شده، با طراحی انطباقی (Adaptive design)، اثربخشی و ایمنی بالینی MIG-99، عصاره‌ای از بابونه کبیر، را در ۱۴۷ بیمار ارزیابی نمود. بیماران پس از یک دوره پایه ۴ هفته‌ای، MIG-99 در دوزهای ۲/۰۸، ۶/۲۵ یا ۱۸/۷۵ میلی‌گرم روزانه ۳ بار یا دارونما برای ۱۲ هفته دریافت نمودند. اثربخشی از طریق مقایسه تعداد حملات میگرن طی ۲۸ روز آخر دوره درمان با وضعیت پایه تعیین شد. MIG-99 در فقط یک زیرگروه از پیش تعریف شده کوچک از بیماران با حداقل ۴ حمله طی دوره پایه ۲۸ روزه مؤثر بود [۵۷].

بابونه کبیر ممکن است زمان خونریزی را تغییر دهد و نباید همراه با وارفارین مصرف شود. سایر عوارض جانبی شامل زخم‌های دهان، تهوع، استفراغ، اسهال و نفخ هستند. این گیاه نباید در زنان حامله مصرف شود، زیرا قاعدگی‌آور (Emmenagogue) است یعنی جریان خون قاعدگی را تسریع





موش‌های سوری MRL-lpr/lpr با TwHF از سن ۷ تا ۲۱ هفته نرخ (Rate) مرگ و میر و شدت گلو‌مرو‌لوفنریت و آرتریت را در موش‌های سوری MRL-lpr/lpr کاهش داد [۶۳]. مشاهدات بالینی درباره اثربخشی روزانه ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم Tw در ۱۳ کودک دچار سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک، نویدبخش به نظر رسیده است. هشت کودک، که ۴ نفر آنها مقاوم به استروئید بودند، بهبود یافتند. بهبودی در ۴ نفر به مدت ۳ سال پس از قطع درمان ادامه یافت. در ۳ کودک، پروتئینوری کاهش یافت و غلظت پروتئین پلاسما طبیعی شد و در ۱ کودک، بهبودی به مدت ۴ سال پس از قطع درمان ادامه یافت [۶۴].

مکانیسم ضدالتهابی دیگری که Tw از طریق آن ممکن است عمل نماید اثر بر بیان مولکول‌های چسبندگی سلولی است. هنگام انکوباسیون با Tw، مقدار E-selectin محلول، ICAM-1 و مولکول چسبندگی سلولی رگی - ۱ بیان شده توسط نوتروفیل‌ها، فیبروبلاست‌های سینوویال و سلول‌های اندوتلیال کاهش یافت. Tw در غلظت‌های بالا (۵۰ ng/mL)، اثر مهاري معنی‌داری ($p < 0.05$) بر ترشح و بیان مولکول‌های چسبندگی سلولی دارد [۶۵]. مولکول‌های چسبندگی سلولی اندوتلیوم و گلبول‌های سفید می‌توانند هدف تکامل (Development) داروهای جدید باشند [۶۵]. عصاره‌های Tw، خاصیت سرکوبگر ایمنی و نیز اثر ضدالتهابی مستقیم دارند [۶۵].

یک مطالعه دارای شاهد دارونمای دوسو بی‌خبر آینده‌نگر در بیماران دچار آرتریت روماتوئید به مدت طولانی که درمان متداول در آنها مؤثر نبود، اثربخشی Tw را ارزیابی نمود. بیماران به طور تصادفی به دارونما، دوز پایین (روزانه ۱۸۰ میلی‌گرم)، یا دوز بالای (روزانه ۳۶۰ میلی‌گرم) Tw اختصاص یافتند. این مطالعه شامل ۳۵ بیمار بود که ۲۱ نفر آنها مطالعه ۲۰ هفته‌ای را کامل نمودند. تعداد بیمارانی که به علت عوارض جانبی نامطلوب از مطالعه خارج شدند در گروه‌های درمان و دارونما مشابه بود. یک منفعت درمانی، که برابر با ۲۰ درصد بهبود بیماری مطابق معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا

(ACR) (American College of Rheumatology) بود، در گروه دریافت‌کننده روزانه ۳۶۰ میلی‌گرم عصاره ایتیل استاتی در مقایسه با دارونما ($p = 0.0001$) مشاهده شد. اثربخشی گروه دوز پایین کمتر از گروه دوز بالا ($p = 0.027$) ولی بیشتر از دارونما ($p = 0.0287$) بود [۶۰].

یک مطالعه مرحله I درباره عصاره ایتیل استاتی Tw بر روی ۱۳ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید دریافت که این عصاره در دوزهای روزانه ۵۷۰ میلی‌گرم، بی‌ضرر است و در دوزهای بالاتر از روزانه ۳۶۰ میلی‌گرم موجب بهبودی بالینی می‌شود. سه بیمار طی ۱۶ هفته اول افزایش دوز به علت عدم بهبودی از ادامه مطالعه منصرف شدند. نه نفر از ۱۰ بیمار باقیمانده، عصاره ایتیل استاتی را در دوز روزانه ۵۷۰ میلی‌گرم تحمل نمودند. ۶ نفر از ۱۰ بیمار تحت درمان با روزانه ۱۸۰ میلی‌گرم عصاره ایتیل استاتی، بهبود یافتند؛ ۸ نفر از ۹ بیماری که عصاره ایتیل استاتی را در دوزهای بیشتر از روزانه ۳۶۰ میلی‌گرم دریافت نمودند از نظر بالینی و آزمایشگاهی بهبود یافتند. بهبودی بر اساس ۲۰ درصد بهبود بیماری مطابق معیارهای ACR، در تعداد مفاصل حساس، مفاصل متورم، سفتی صبحگاهی، ارزیابی عمومی پزشک، و همچنین تغییر در ESR و CRP تعریف شد. یک بیمار واجد معیارهای ACR برای بهبودی بود [۶۶].

آمنوره (Amenorrhea)، یک عارضه جانبی است که اگر در بیماران جوان‌تر از ۴۰ سال اتفاق بیافتد و اگر کمتر از ۲ سال ادامه یابد با قطع دارو قابل برگشت است. ولی، آمنوره در بیمارانی که در دوره بلافاصله قبل یا بعد از یائسگی بوده‌اند، غیرقابل برگشت بوده است [۵۹، ۶۷]. پوکی استخوان در زنانی که به مدت طولانی Tw را مصرف نموده‌اند ممکن است عارضه مهمی باشد، زیرا نشان داده شده که این گیاه، تراکم ماده معدنی استخوان را در بیماران لوپوس اریتماتوز سیستمیک به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. میزان این کاهش تراکم خفیف‌تر از کاهش ناشی از پردنیزون است و وقتی Tw به مدت بیش از ۵ سال مصرف شده معنی‌دارتر است [۶۸].

شایع‌ترین عوارض جانبی Tw عبارتند از اسهال، تهوع، استفراغ، ریزش مو، خشکی دهان، سردرد، کاهش گلبول‌های سفید، کاهش پلاکت‌ها، بثورات پوستی، پیگمانتاسیون پوست، ترک گوشه لب‌ها (Angular stomatitis)، زخم‌های دهان، التهاب مخاط معده، شکم درد، افزایش وزن، کاهش وزن، افزایش فشار خون دیاستولی و دفع مقادیر کم خون از واژن (Vaginal spotting) [59, 60, 61]. در حال حاضر، مطالعات بزرگی درباره اثرات Tw در درمان آرتریت روماتوئید در حال اجرا است.

گونه‌های جنس *Uncaria*

Uncaria tomentosa (UT) و *Uncaria guianensis* (UG)

(UG) گیاهان بومی کشور پرو هستند که معمولاً با نام «پنجه گربه» معروف هستند. خارهای پنجه مانند کوچک در قاعده برگ گیاه به آن اجازه می‌دهد به ارتفاعات تا ۱۰۰ پا (Feet) صعود نماید. پوست پنجه گربه به طور سنتی به شکل جوشانده آماده می‌شود و می‌گویند که در درمان آرتریت، بورسیت، لوپوس، سندروم خستگی مزمن و اختلالات معده و روده مفید هستند [69]. پوست پنجه گربه دارای آلکالوئیدهای اکسیندل (Oxindole) و پلی فنل‌ها (فلاونوئیدها، پروآنتوسیانیدین‌ها و تانن‌ها) و گلیکوزیدهای اسید کوئینوویک (Quinovic acid)، آلکالوئیدهای پتاسیکلیک و استرول‌ها است [70, 71].

خاصیت ضدالتهابی درون‌تنی یک عصاره آبی در سرما خشک شده UT با استفاده از مدل ورم پای موش سوری ناشی از کاراگینان با عصاره هیدروالکلی با اسپری خشک شده UT مقایسه شد. در حالی که هر دو عصاره اثر ضدالتهاب داشتند، اثر عصاره دوم به طور معنی‌داری ($p < 0.05$) بیشتر بود. اثر ضدالتهاب عصاره هیدروالکلی (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) شبیه ۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم ایندومتاسین بود. اثر ضدالتهاب عصاره آبی در سرما خشک شده فقط در دوز بالاتر، ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، برابر با عصاره هیدروالکلی بود. هنگامیکه تی-سل‌های Jurkat با ۵۰۰ $\mu\text{g/mL}$ عصاره هیدروالکلی، از قبل تیمار شدند، فعال‌سازی NF- κB تقریباً به طور کامل کاهش

یافت، درحالی‌که عصاره آبی فقط اندکی از اتصال NF- κB در همان غلظت جلوگیری نمود. هر دو عصاره، اثر مهارى متوسط تا ضعیف بر سیکلواکسیژناز (COX) ۱ و ۲ داشتند [70].

جوشانده‌های UT در سرما خشک شده و UT پودر شده (Micropulverized) تولید TNF α را نیز مهار کردند. تیمار قبلی به مدت ۲ ساعت با UT، تولید TNF α ناشی از LPS توسط ماکروفاژهای موش (RAW ۲۶۴/۷) را به طور معنی‌دار سرکوب نمود ($p < 0.001$). این پاسخ در تمام دوزهای مورد مطالعه UT یافت شد. سمیت سلولی (Cytotoxicity) رادیکال آزاد 1,1-diphenyl-2-picrilhydrazyl (DPPH) از طریق تماس RAW ۲۶۴/۷ با DPPH به مدت ۱ ساعت تعیین شد. DPPH در تمام غلظت‌های مورد آزمایش، قابلیت حیات سلول را کاهش داد ($p < 0.001$). هنگامی که سلول‌های تیمار شده با DPPH با UT به مدت ۱۶ ساعت انکوبه (Incubated) شدند، قابلیت حیات سلول افزایش یافت ($p < 0.01$). نتایج مشابهی هنگام تابش اشعه ماوراء بنفش (UV) بر سلول‌ها به مدت ۱ ساعت یافت شد: تشعشع UV به طور معنی‌داری موجب مرگ نکروتیک سلول ($p < 0.001$) و آپوپتوز ($p < 0.01$) شد، ولی سلول‌های از قبل تیمار شده با پنجه گربه در مقابل مرگ سلولی محافظت شدند ($p < 0.01$). در این مجموعه آزمایش‌ها نشان داده شد که پنجه گربه، تولید TNF α را ۶۵ تا ۸۵ درصد سرکوب می‌نماید ($p < 0.01$) و این مهار تقریباً $10^4 \times 1/5$ بار قوی‌تر از فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن است [71]. بنابراین، مکانیسم عمل اصلی UT ممکن است از طریق مهار تولید TNF α باشد.

UT در شرایط برون‌تنی نیز ممکن است از طریق مهار بیان ژن iNOS، تشکیل نیتريت، مرگ سلولی و فعال‌سازی NF- κB ناشی از LPS، اثرات ضدالتهابی اعمال نماید. التهاب مزمن روده با تجویز خوراکی ایندومتاسین (۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در آب آشامیدنی (۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) در موش‌های صحرایی ایجاد شد. UT (۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر)، تولید پراکسی نیتريت (یک ماده اکسیداتیو) و آپوپتوز القاء شده در سلول‌های اپیتلیال (HT ۲۹) و سلول‌های



ماکروفاژ موش (RAW ۲۶۴/۷) را کاهش داد ($p < ۰/۰۵$) (۷۲). این مهار فعالسازی NF- κ B ممکن است توجیه دیگری برای توانایی UT در مهار التهاب مزمن باشد.

یک مطالعه دارای شاهد دارونمای دوسو بی‌خبر ۵۲ هفته‌ای شامل ۴۰ بیمار دچار آرتریت روماتوئید فعال دریافت‌کننده سولفاسالازین یا هیدروکسی کلروکین، اثربخشی UT را ارزیابی نمود. طی ۲۴ هفته مرحله اول، بیماران، عصاره UT یا دارونما و در ۲۸ هفته مرحله دوم، تمام بیماران عصاره را دریافت نمودند. تعداد مفاصل دردناک در بیمارانی که طی مرحله I، *Uncaria* مصرف نمودند ۵۳ درصد و در گروه دارونما ۲۴ درصد کاهش یافت ($p = ۰/۰۴۴$). تعداد مفاصل دردناک ($p = ۰/۰۰۳$) و متورم ($p = ۰/۰۰۷$) و شاخص ریتچی (Ritchie Index) ($p = ۰/۰۰۴$) در آنهایی که فقط طی مرحله II، *Uncaria* مصرف نمودند در مقایسه با مقادیر پس از ۲۴ هفته دارونما کاهش یافت [۷۳]. پنجه گربه می‌تواند سمیت کلیوی داشته باشد و یک گزارش موردی (Case report) درباره نارسایی کلیوی حاد در یک بیمار مبتلا به لوپوس وجود دارد [۷۴، ۷۵].

گزنه (*Urtica dioica*)

گزنه، یک گیاه چند ساله است که در سراسر جهان یافت می‌شود. واژه urticaria (کهیر) از urtica که واژه‌ای لاتین برای گزنه است مشتق شده است. ریشه واژه "urere" در لاتین به معنی سوزاندن است و واکنش التهابی افزایش حساسیت نوع I را نشان می‌دهد که از متلاشی شدن موهای تیز پوشاننده برگ‌ها و ساقه گزنه پدید می‌آید. تریکوم‌ها (Trichomes)، موهای توخالی که گیاه را می‌پوشانند، محتوی هیستامین، استیل کولین، ۵-هیدروکسی تریپتامین و ترکیبات دیگر هستند که هنگام متلاشی شدن این ساختمان‌ها آزاد می‌شوند. برگ گزنه برای درمان ریزش مو، اکزما، نقرس، کهیر، رینیت آلرژیک و آرتریت روماتوئید و ریشه جهت درمان هیپرتروفی خوش‌خیم پروستات استفاده شده است [۷۷، ۷۸].



باتوژنز آرتریت روماتوئید کاملاً معلوم نیست، ولی مطمئناً شامل فعال شدن تی-سل است. سلول‌های دندریتی، سلول‌های قوی عرضه کننده آنتی‌ژن (antigen-presenting cells) (APC) هستند که تقریباً به طور قطعی در بیماری‌های واسطه‌گری شده توسط تی-سل مانند آرتریت روماتوئید نقش دارند [۷۹]. سلول‌های دندریتی نابالغ، مقادیر زیادی CD36، یک گیرنده مهم در جذب آنتی‌ژن، و گیرنده‌های کموکاین‌های (chemokines) التهابی مانند گیرنده کموکاین ۱ (CCR1)، 2CCR و 5CCR را بیان می‌نمایند [۸۰]. سلول‌های دندریتی به شکلی بالغ می‌شوند که آنتی‌ژن‌ها را به تی-سل‌ها عرضه می‌نماید و این به بسط کلونال (clonal) تی-سل‌ها و تولید سایتوکاین‌های مولد التهاب (proinflammatory) منجر می‌شود. سلول‌های دندریتی بالغ، مقادیر کمی از CD36 و CCR5 را بیان می‌نمایند [۸۱]. گمان می‌رود که CCR5 در بسیج سلول‌های Th1 و پیدایش آرتریت روماتوئید نقش دارد [۸۲].

در مطالعه‌ای، توانایی سلول‌های دندریتی انسان در فعال نمودن تی-سل‌های خودی (autologous) بکر (naive) در حضور IDS 30، یک عصاره گزنه، ارزیابی شدند. تولید سایتوکاین به وسیله enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) اندازه‌گیری شد. سلول‌های دندریتی بالغ با استفاده از keyhole limpet hemocyanin (KLH) تولید شد. سنجش تنظیم رو به پایین وابسته به دوز در تعداد سلول‌های بیان‌کننده CD83، یک پروتئین مرتبط با سلول‌های دندریتی بالغ، نشانگر پیشگیری IDS 30 از بلوغ سلول‌های دندریتی بود. IDS 30، به طور وابسته به دوز، بیان مولکول‌های costimulatory CD80، و تا اندازه‌ای کمتر CD86 را نیز کاهش، در حالیکه بیان 5 CCR و CD36 را افزایش داد. CD80 و CD86 مولکول‌های costimulatory مهمی بر روی سلول‌های دندریتی و ماکروفاژها هستند که سیگنال دوم لازم برای تحریک آنتی ژنی تی-سل‌ها را تأمین می‌نمایند [۸۳]. ترشح TNF α نیز کاهش یافت. این مطالعه

مهار کینازهای IκB یا مولکول‌های سیگنالینگ بالادستی، مانع از تجزیه پروتئولیتیک IκB می‌شوند و از این طریق فعال شدن مسیر NF-κB را مهار می‌نمایند [۸۸]. یک هدف دیگر ممکن است عامل نسخه برداری AP-1، یک کمپلکسی از فرآورده‌های پروتئوکوزن Fos (proto-oncogene) و Jun باشد که مسئول هیپرپلازی بافت‌های سینوویال شناخته شده است. هدف AP-1، عبارت از MMP-1 و MMP-3 است که نقش اصلی را در تجزیه مولکول‌های ماتریکس غضروف ایفاء می‌نمایند [۸۸]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که مهار AP-1 ممکن است از آرتريت ناشی از کلاژن در مدل‌های حیوانی پیشگیری نماید [۸۹].

مطالعه‌ای شامل ۲۰ نفر انسان سالم که روزانه ۲ کپسول IDS 23 برای ۲۱ روز دریافت نمودند نشان داد که پس از ۷ و ۲۱ روز خوردن کپسول‌ها، کاهشی به ترتیب برابر با ۱۵ و ۲۴ درصد در آزاد شدن TNF-α ناشی از تحریک توسط LPS پدید آمد، در حالی که IL-1β به ترتیب ۱۹ و ۳۹ درصد کاهش یافت. هنگامی که IDS 23 در شرایط برون‌تنی به خون کامل اضافه شد، مهار ترشح TNF-α و IL-1β ناشی از تحریک توسط LPS اتفاق افتاد که با مدت خوردن دارو ارتباط داشت [۹۰].

یک مطالعه متقاطع (Crossover) دوسو بی‌خبر تصادفی شده در ۲۷ بیمار مبتلا به درد استئوآرتريت در قاعده انگشتان شصت یا اشاره دست، که در آن بیماران عصاره برگ گزنه را روزانه برای ۱ هفته در محل درد می‌مالیدند، کاهش در VAS و پرسشنامه ارزیابی سلامتی (ناتوانی) را نشان داد که به طور معنی‌دار بیشتر از دارونما بودند ($p = ۰/۰۲۶$ و $p = ۰/۰۰۲۷$) [۹۱]. اثر گزنه در آرتريت روماتوئید مطالعه نشده است.

عوارض جانبی منسوب به گزنه شامل بثورات پوستی به شکل کهیر و اختلالات گوارشی است. هنگام مصرف گزنه با داروهای آرامبخش، خواب‌آور، ضد دیابت و ضد فشار خون بالا باید احتیاط شود.

برون‌تنی نشان می‌دهد که اثر درمانی IDS 30 ممکن است از طریق مهار آن روی بلوغ سلول‌های دندریتی میلئوئید انسان و در نتیجه کاهش القاء تی-سل واسطه‌گری شود [۸۴].

CD36 روی پلاکت‌ها، آدیپوسیت‌ها، مونوسیت/ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و گلبول‌های قرمز خون (RBCs) یافت می‌شود و به عنوان گیرنده‌ای برای LDL اکسیده عمل می‌نماید. CD36 ممکن است در پاکسازی (Clearance) نوتروفیل‌های پلی مورفونوکلئر آپوپتوتیک (PMNs) در اولین مرحله یک فرآیند منجر به پاکسازی سلول نقش داشته باشد [۸۵]. CD36 به فراوانی در سینوویوم روماتوئید بیان می‌شود و نقش مهمی در تنظیم عملکرد تی-سل دارد. CD36 هنگام حضور به شکل کمپلکس سه مولکولی CD36-CD47-TSP-1 (Thrombospondin-1) تشکیل شده است. مسئول کاهش آستانه فعال شدن تی-سل شناخته شده است. TSP-1، یک پروتئین matricellular بیان شده به طور موقت که معلوم شده کموتاکسی به محل‌های التهاب را افزایش می‌دهد و گیرنده‌ای برای CD36 است، به فراوانی در بافت‌های ملتهب بیان می‌شود. CD47 به پایانه C در TSP متصل می‌شود و یک گلیکوپروتئین غشای تی-سل است که نشان داده شده با کمپلکس TCR/CD3، کومیتوژن (Comitogenic) است [۸۶].

تنظیم روبه بالای بیان متالوپروتئیناز ماتریکس (MMP) به افزایش تجزیه ماتریکس خارج سلولی، مشخصه بیماری‌های التهابی مفصل، منجر می‌شود. Hox alpha، یک اسید موجود در عصاره گزنه، بیان MMP-1 (Interstitial collagenase)، MMP-3 (Stromelysin 1) و MMP-9 (Gelatinase B) ناشی از IL-1β توسط کندروسیت‌های انسان را در شرایط برون‌تنی به طور معنی‌دار سرکوب نموده است [۸۷]. این ممکن است یکی از مکانیسم‌هایی باشد که از طریق آن، گزنه در آرتريت روماتوئید مؤثر است.

اثر مهار IDS 23، فرآورده استاندارد شده دیگر گزنه، بر فعال شدن NF-κB، در مطالعه‌ای، مورد بررسی قرار گرفته است. این مطالعه دال بر این است که عصاره‌های گزنه از طریق



زنجبیل (*Zingiber officinale*)

زنجبیل به خانواده Zingiberaceae تعلق دارد. ریزوم زنجبیل، هزاران سال در طب Ayurveda و چینی - ژاپنی برای درمان التهاب و روماتیسم استفاده شده است. مصارف دیگر آن شامل سرگیجه، تهوع، استفراغ ناشی از بیماری حرکت (Motion sickness)، استفراغ بعد از جراحی و استفراغ حاملگی است [۹۲].

زنجبیل دارای صدها ماده شناخته شده شامل جینجرول‌ها (Gingerols)، بتاکاروتن، کاپسایسین، اسید کافئیک و کورکومین (Curcumin) است [۹۳]. ریزوم زنجبیل، مهارکننده قوی ساخت پروستاگلاندین و LT است [۹۴]. همچنین نشان داده شده که عصاره زنجبیل، تولید $TNF\alpha$ را از طریق مهار بیان ژن در سینه‌ویوسیت‌ها و کندروسیت‌های استئوآرتریت انسان مهار می‌نماید [۹۵]. عصاره زنجبیل، ورم پای موش صحرایی ناشی از کاراگینان را نیز کاهش می‌دهد [۹۶].

یک کارآزمایی دارای شاهد دارونمای دوسو بی‌خبر تصادفی شده، اثرات زنجبیل را در درمان استئوآرتریت زانو در ۲۶۱ بیمار مطالعه نمود. بیماران، طی دوره درمان، روزانه ۲۵۵ میلی‌گرم از EV.EXT 77، یک داروی تحت انحصار (Patented) متشکل از عصاره‌های زنجبیل و گالانگال (*Galangal*)، ادویه‌ای از گونه زنجبیل و بسیار نزدیک به آن، خوردند. این مقدار عصاره از ۵۰۰ تا ۴۰۰۰ میلی‌گرم ریزوم خشک زنجبیل و ۵۰۰ تا ۱۵۰۰ میلی‌گرم ریزوم خشک گالانگال تهیه شده بود و روزانه در دو دوز منقسم مصرف می‌شد. پی آمد اولیه مطالعه، درد در حالت ایستاده بعد از ۶ هفته درمان با بهبود ≥ 15 mm بر روی مقیاس درد VAS بود. ۶۳ درصد در گروه عصاره زنجبیل در مقابل ۵۰ درصد در گروه دارونما، بهبود یافتند ($p = 0/048$). این مطالعه، از جهت کیفیت زندگی، کاهش در مصرف داروی ضددرد نجات (استامینوفن) یا امتیاز WOMAC، بهبود معنی‌دار نشان نداد. دوز داروهای مورد استفاده در این مطالعه به طور تجربی بر اساس چیزی بود که معمولاً در اروپا مصرف می‌شود. بیماران در این مطالعه، دارای میانگین شاخص توده بدنی ۳۰ بودند و



احتمال داشت از دوز بیشتر، سود ببرند. گروه عصاره زنجبیل، عوارض جانبی گوارشی بیشتری (۱۱۶ واقعه در ۵۹ بیمار، ۴۵ درصد) را در مقایسه با گروه دارونما (۲۸ واقعه در ۲۱ بیمار، ۱۶ درصد) تجربه نمودند. در حالی که، تعداد زیادی از بیماران متحمل عوارض جانبی شدند، این عوارض ملایم و اکثراً عوارض گوارشی مانند سوءهاضمه و تهوع بودند [۹۷].

در مطالعه متقاطع دارای شاهد دارونمای تصادفی شده دیگر درباره عصاره زنجبیل و ایبوپروفن در بیماران دچار استئوآرتریت باسن یا زانو، اثر بخشی ایبوپروفن < عصاره زنجبیل < دارونما از نظر امتیاز درد VAS و شاخص لکونس (Lequesne index) بود. اثر از نظر آماری معنی‌دار برای عصاره زنجبیل، فقط با استفاده از روش‌های آماری اکتشافی (Explorative) در اولین دوره درمان قبل از Crossover قابل نمایش بود [۹۸]. در حال حاضر، به نظر می‌رسد که زنجبیل، اثربخشی محدودی برای استئوآرتریت دارد.

زردچوبه (*Curcuma longa*)

کورکومین (Curcumin)، ماده مؤثره زردچوبه (از خانواده Zingiberaceae)، اثرات ضدتکثیر سلولی [۹۹]، مهار لیپوکسیژناز، سیکلوکسیژناز و $NF-\kappa B$ و کاهش تولید سایتوکاین‌های التهاب را مانند عامل نکروز تومور آلفا و اینترلوکین-۱ [۱۰۰] و اینترلوکین‌های ۱۰، ۶ و ۱۸ [۱۰۱]، کاهش سینتاز اکسید نیتریک قابل القا [۱۰۱] و کاهش تولید آنزیم‌های تخریب‌کننده مفصل شامل کلاژناز، الاستاز و هیالورونیداز دارد [۱۰۲].

عصاره زردچوبه نیز در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو مورد آزمایش قرار گرفته است. ۱۰۷ بیمار طی یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، روزانه چهار بار ۵۰۰ میلی‌گرم زردچوبه یا روزانه ۲ بار ۴۰۰ میلی‌گرم ایبوپروفن دریافت نمودند. بیمارانی که در این مطالعه شرکت نمودند دچار استئوآرتریت اولیه زانو مطابق راهنمای تشخیصی استاندارد بودند و علاوه بر این، امتیاز درد آنها، ۵ یا بیشتر، بر اساس یک مقیاس ۱۰ امتیازی بود. مدت درمان ۶ هفته و هدف اثبات بدتر نبودن

آرتريت موشي، مؤثر و به همين علت انجام تحقيق در بيماران قابل توجه بود. علاوه بر اين، کاسنی یک ماده پرمصرف افزودنی به غذا و بسيار ايمن (Safe) است و عصاره مورد استفاده در کارآزمایی هيچ گونه سميت قابل اهميتی در حيوانات نشان نداده بود [۱۰۴]. بيماران واجد شرايط شرکت در اين کارآزمایی دارای بیش از ۵۰ سال سن و شواهد راديولوژیک دال بر استئوآرتريت باسن يا زانو بودند و می توانستند ۲۵ پا (Foot) پياده روی کنند. کلاً ۴۰ بيمار در یکی از سه کوهورت (Cohort) مطالعه ای با طراحی دو سو بی خبر دارای شاهد دارونما همراه با افزايش دوز شرکت نمودند. اثربخشی در سه حوزه اندازه گیری شد: درد، سفتی و عمومی. در گروه دریافت کننده بالاترین دوز (روزانه ۱۸۰۰ میلی گرم)، ۹ نفر از ۱۰ بيمار گروه کاسنی در مقایسه با ۴ نفر از ۸ بيمار تحت درمان با دارونما، پاسخ اثربخشی مثبت داشتند که اين تفاوت نزدیک به معنی داری آماری بود ($p = ۰/۰۶$). هيچ گونه عوارض نامطلوب جدی اتفاق نیافتاد. یک بيمار دریافت کننده کاسنی در کوهورت بالاترین دوز به علت سردرد و اسهال مجبور به خروج از مطالعه شد که هر دو عارضه پس از قطع درمان متوقف شد [۱۰۵].

این مطالعه پایلوت کوچک نشان می دهد که ریشه کاسنی ممکن است داروی مفیدی برای درمان استئوآرتريت باشد. ولی لازم است که این یافته ها در یک کوهورت بزرگتر با طول مدت درمان بیشتر تکرار شوند و ترجیحاً بهتر است که یک جمعیت همگون تر مبتلا به استئوآرتريت محدود به زانو مورد مطالعه قرار گیرد. علاوه بر اين، دوز بالا که بیشترین اثربخشی را داشت مستلزم مصرف روزانه نه کپسول بزرگ توسط بيمار بود؛ بنابراین لازم است که فرمولاسیون عصاره کاسنی به منظور کاهش دوز جهت مقبولیت بیشتر برای مصرف تغییر داده شود.

نسترن (*Rosa canina*)

پودر متشکل از بذر و پوسته بذر نسترن (از خانواده Rosaceae) و بعضی مواد مشتق از آن، کموتاکسی گلوبول های سفید پلی مورفونوکلئر انسان را در شرايط

(Non-inferiority) زردچوبه از ایبوپروفن با استفاده از درد به عنوان معیار پی آمد اولیه بود. نتایج، تعداد موارد (Rates) بهبود مشابه در هر دو گروه را نشان داد. گروه زردچوبه برای یک معیار، درد هنگام بالا رفتن از پله ها، به طور معنی دار بهتر از گروه ایبوپروفن بود ($p = ۰/۰۱۶$). با وجود اینکه فراوانی عوارض نامطلوب در گروه زردچوبه بیشتر بود، شیوع کلی عوارض نامطلوب تفاوت معنی داری بین دو گروه نداشت و درمان روی هم رفته به خوبی تحمل شد [۱۰۰].

نتایج این کارآزمایی نشان می دهد که درمان با زردچوبه ممکن است منافع شبيه ایبوپروفن داشته باشد. ولی چند محدودیت را باید در نظر داشت. یکی از مهم ترین آنها این است که با توجه به تعداد دوزهای روزانه مصرفی هر دارو، بيماران از ماهیت داروها بی خبر نبودند. علاوه بر این، با توجه به اینکه گروهی از بيماران به جای روزانه دو بار ایبوپروفن، روزانه چهار بار زردچوبه استفاده می نمودند، تبعیت از رژیم دارویی در گروه زردچوبه کمتر بود. دیگر اینکه طراحی مطالعه به شکل بدتر نبودن، در حالی که از نظر دستیابی به هدفش موفق بود، از دوز هدف نسبتاً پايینی از ایبوپروفن استفاده می نمود. بسیاری از بيماران استئوآرتريتی برای کنترل علايم روزانه به بیش از ۸۰۰ میلی گرم ایبوپروفن نیاز دارند. علاوه بر این، بيمارانی که در مطالعه شرکت نمودند، استئوآرتريت نسبتاً پیشرفته داشتند و نسبت قابل توجهی از آنها از زانو بند یا وسایل کمک کننده به راه رفتن استفاده می نمودند. چگونگی اثربخشی زردچوبه در استئوآرتريت خفیف زانو نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

کاسنی (*Cichorium intybus*)

عصاره ریشه کاسنی (از خانواده Compositae)، القای بیان COX-2 و فعاليت COX-2 و NF-κB را مهار می نماید و سطح PGE2 را کاهش می دهد [۱۰۳، ۱۰۴].

عصاره ای از ریشه کاسنی طی یک کارآزمایی برای درمان استئوآرتريت باسن و زانو مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۰۵]. عصاره مورد استفاده در آزمایش های پیش بالینی در مدل های



در کاهش درد استئوآرتریت حمایت می‌نمایند. ایمنی گیاه از نظر عوارض نامطلوب به طور کلی قابل قبول بود. موضوع هشداردهنده این است که حامی مالی هر سه کارآزمایی بزرگ، شرکت تولیدکننده این محصول بود و پیشنهاد شد که بهتر است نتایج توسط طرف‌های مستقل تکرار شود [۱۰۹].

مواد غیرقابل صابونی شدن آوکادو/ سویا

عصاره‌های مواد غیرقابل صابونی شدن آوکادو و سویا، به نسبت ۱:۳، بیان ژن‌های عامل رشد تغییر شکل‌دهنده بتا (Transforming growth factor beta) و مهارکننده فعال‌ساز پلاسمینوژن ۱ (Plasminogen activator inhibitor 1) را افزایش می‌دهند [۱۱۰] و سیتاز اکسید نیتریک قابل القاء و متالوپروتئیناز ماتریکس ۱۳ را مهار می‌نمایند [۱۱۰، ۱۱۱]. این اثرات ممکن است موجب ترمیم آسیب ساختمانی در مفصل دچار استئوآرتریت شوند. همچنین، مواد مذکور بیان COX-2 و تولید PGE2 را در کندروسیت‌ها مهار می‌نمایند [۱۱۲].

پس از مطالعات اولیه با مواد غیرقابل صابونی شدن آوکادو و سویا در بیماران مبتلا به استئوآرتریت که حاکی از اثرات سودمند این مواد بود، یک کارآزمایی نسبتاً بزرگ دارای شاهد دارونمای دوسو بی‌خبر تصادفی شده در بیماران دچار استئوآرتریت باسن یا زانو با مواد مذکور انجام شد. دوره درمان ۶ ماه با یک پی‌گیری (Follow-up) ۲ ماهه پس از تکمیل مرحله درمانی بود. یک شاخص چند جنبه‌ای حاصل از پرسشنامه‌ای درباره درد و فعالیت‌های زندگی روزانه، پی‌آمد اولیه اثربخشی بود. کلاً ۱۶۴ بیمار به طور تصادفی مواد مذکور یا دارونما دریافت نمودند و اکثر بیماران (۸۰ درصد) در مراحل IB یا II مقیاس Kellgren-Lawrence بودند. تقریباً ۱۲ درصد بیماران قبل از خاتمه دوره درمان از مطالعه خارج شدند که از میزان خروج مورد انتظار ۲۰ درصد کمتر بود. تجزیه و تحلیل‌های پی‌آمد، بهبود معنی‌دار در تمام متغیرهای اندازه‌گیری شده را نشان داد و مصرف داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در گروه داروی فعال طی دوره پس از درمان به طور معنی‌دار کاهش یافت (ماه‌های ۶ تا ۸؛ $p = ۰/۰۴$). عوارض نامطلوب عموماً جزئی و خود محدودشونده بودند [۱۱۳].

برون‌تنی مهار می‌نماید [۱۰۶، ۱۰۷]. همچنین سطح پروتئین واکنش دهنده C (C-reactive) را در انسان کاهش می‌دهد که نشان‌دهنده اثرات ضدالتهابی یا تغییردهنده ایمنی (Immunomodulatory) آن است. پودر نامبرده به عنوان دارو در کشورهای اسکاندیناوی طی دهه اخیر در دسترس بوده است. با توجه به مطالعات اولیه که نشان می‌دهند داروی تهیه شده از این پودر ممکن است درد را در استئوآرتریت به طور معنی‌دار تسکین دهد، یک کارآزمایی دارای شاهد دارونمای تصادفی شده با استفاده از داروی نامبرده با طراحی متقاطع (Crossover) انجام شده است. کلاً ۹۴ بیمار مبتلا به استئوآرتریت باسن یا زانو به تعداد مساوی به طور تصادفی تحت درمان با داروی فعال یا دارونما قرار گرفتند و پس از ۳ ماه از درمان اولیه، تقاطع (Crossover) دو گروه انجام شد. درصد بیمارانی که پس از ۳ هفته، کاهش امتیاز درد WOMAC داشتند در گروه داروی فعال (۸۲ درصد) به طور معنی‌دار از گروه دارونما (۴۹ درصد) بیشتر بود ($p = ۰/۰۰۳۹$). تفاوت امتیاز درد بین گروه‌ها پس از ۳ ماه درمان، دیگر از نظر آماری معنی‌دار نبود، ولی امتیازهای WOMAC برای سفتی، محدودیت عملکرد و ارزیابی عمومی در گروه داروی فعال به طور معنی‌داری در مقایسه با دارونما بهبود یافته بود. تجزیه و تحلیل بیشتر نشان داد که بهبود وضعیت با کاهش مصرف سایر داروها مانند پاراستامول و اوپیئوئیدهای ضعیف همراه بود. فراوانی قطع درمان در گروه‌های داروی فعال و دارونما یکسان بود و هیچ‌یک از عوارض نامطلوب گزارش شده جدی نبود. پاسخ دارونما همانند سایر مطالعات نسبتاً بالا بود. با وجود این، نتایج مطالعه مذکور دلالت بر این دارند که این فرآورده گیاهی اسکاندیناویایی تهیه شده از نسترن به خصوص در تسکین درد بیماران دچار استئوآرتریت ممکن است سودمند باشد [۱۰۸].

یک فراتحلیل (Meta-analysis) کارآزمایی‌های انجام شده با نسترن، سه کارآزمایی با شرکت کلاً ۲۸۷ بیمار استئوآرتریتی با میانه مدت درمان ۳ ماه را مورد بررسی قرار داد. این تحلیل نشان داد که علاوه بر احتمال تخمینی کلی پاسخ دو برابر دارونما، شواهد به طور متوسط از اثربخشی این گیاه



Advanced؛ کپسول Piascledine حاوی مواد غیرقابل صابونی شدن آوکادو و سویا؛ قرص Teltonal حاوی عصاره گیاه پنجه شیطان و پماد رهامین حاوی عصاره گیاه پنجه شیطان، گلوکزآمین و MSM (متیل سولفونیل متان).

برای آرتريت و دردهای عضلانی و استخوانی؛ پماد اکبر ۲ حاوی روغن بادام تلخ (*Amygdalus communis*)، روغن گردو (*Juglans regia*)، عصاره آویشن (*Thymus vulgaris*)، روغن پسته (*Pistacia vera*)، اسانس هل (*Elettaria cardamomum*) و مواد دیگر؛ لوسیون موضعی CM حاوی اسانس کرفس و مواد دیگر؛ اسانس نعناع (*Mentha spicata*)؛ کرم، پماد و ژل با نام‌های تجاری مختلف مانند فلفل، Capex و Capsian حاوی کاپسایسین که ماده مؤثره فلفل قرمز (*Capsicum frutescence*) است؛ پماد متیل سالیسیلات حاوی متیل سالیسیلات که در روغن بوته‌ای به نام عامیانه wintergreen و نام علمی *Gaultheria procumbens* موجود است؛ ژل Mineral Ice حاوی منتول (ماده‌ای موجود در انواع نعناع)؛ کرم Depi حاوی روغن گیاه همیشه بهار (*Calendula officinalis*)، منتول، روغن اکالیپتوس (حاصل از برگ گونه‌های مختلف اکالیپتوس) و کامفر (ماده‌ای موجود در درخت *Cinnamomum camphora*)؛ ژل فیتوگلوکزآمین حاوی عصاره دانه شاه بلوط هندی (*Aesculus hippocastanum*)، منتول و گلوکزآمین؛ پماد رزماری حاوی اسانس رزماری (*Rosmarinus officinalis*)، منتول و کامفر؛ لوسیون موضعی سی ام (C.M) حاوی اسانس کرفس (*Apium graveolens*) و اسانس نعنا (*Mentha spicata*).

بحث

درمان با داروهای گیاهی، یکی از اجزای اصلی طب مکمل و جایگزین (complementary and alternative medicine) است که علاقه عامه به آنها در حال افزایش است. بسیاری از بیماران از درمان مکمل و جایگزین با این تفکر استفاده می‌نمایند که داروهای طبیعی که از قدیم استفاده می‌شوند،

نقاط قوت این مطالعه شامل حجم نمونه بزرگ، دوره درمان نسبتاً طولانی و تجزیه و تحلیل‌های آماری دقیق است. تعداد کل موارد موفقیت در گروه داروی فعال ۴۸ درصد در مقایسه با ۲۶ درصد گروه دارونما بود که نشان می‌دهد اثر کلی درمان، متوسط بوده است. این کارآزمایی در مقایسه با سایر کارآزمایی‌های استئوآرتريت تعداد پاسخ دارونمای کمتری داشته که احتمالاً نشان دهنده مرحله کمتر شدید بیماری است. این کارآزمایی برای تعیین اثرات بالقوه تغییردهنده بیماری داروی مذکور احتمالاً بسیار کوتاه بوده است و هیچ‌گونه رادیوگرافی یا مطالعات تصویربرداری در آن ذکر نشده است. پس از گزارش این کارآزمایی، عصاره مواد غیرقابل صابونی شدن آوکادو و سویا به عنوان دارو به بازار عرضه شده است. یک فراتحلیل به منظور ارزیابی اثربخشی فرآورده‌های تهیه شده از مواد غیرقابل صابونی شدن آوکادو و سویا بر روی چهار کارآزمایی شاهددار تصادفی شده شامل ۶۶۴ بیمار دچار استئوآرتريت باسن (۴۱/۴ درصد) یا زانو (۵۸/۶ درصد) انجام شده است. هر چهار کارآزمایی توسط کارخانه سازنده انجام شده بود. بیماران روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم داروی فعال یا دارونما مصرف می‌نمودند. مدت درمان در این کارآزمایی‌ها به طور متوسط ۶ ماه (دامنه: ۱۲ - ۳ ماه) بود. داروی مذکور از نظر کاهش درد ($p = ۰/۰۰۴$)، تاثیر بر شاخص Lequesne ($p = ۰/۰۰۰۳$) و تعداد افراد پاسخ دهنده به درمان ($p = ۰/۰۰۷$) به طور معنی‌دار بهتر از دارونما بود. مطابق نتیجه‌گیری این فراتحلیل می‌توان به بیماران توصیه نمود که برای مدتی مثلاً ۳ ماه از داروی مذکور استفاده نمایند. اطلاعات حاصل از این فراتحلیل نشان می‌دهد که احتمال موفقیت درمان با این دارو در بیماران دچار استئوآرتريت زانو بیشتر از استئوآرتريت باسن است [۱۱۴].

داروهای گیاهی مورد استفاده برای درمان بیماری‌های روماتولوژیک در ایران

برای استئوآرتريت: قرص و کپسول گلوکزآمین با نام‌های تجاری بسیار متنوع مانند GlucosaMed، Preflex، Tripleflex، Arthrostop، Joint RX و Move Free



بی‌ضرر هستند، در حالیکه، هیچ اطلاعاتی از اثربخشی بالینی واقعی و عوارض جانبی آنها ندارند. ناآشنایی پزشکان/داروسازان با اینگونه داروها، اغلب موجب محدودیت راهنمایی بیماران توسط آنها می‌شود. حتی اگر پزشکان/داروسازان از متون مربوط به این داروها اطلاع داشته باشند، منابع مذکور فاقد اطلاعات از نظر علمی تایید شده درباره این موضوع هستند. قسمت اعظم درمان‌های مکمل و جایگزین، خوب مورد بررسی قرار نگرفته‌اند و منبع متمرکزی برای اطلاعات درباره بسیاری از داروهای گیاهی پرمصرف وجود ندارد. روش مورد استفاده در عصاره‌گیری، دوز، مدت درمان و راه تجویز دارو می‌تواند بر اثربخشی داروهای گیاهی تأثیر داشته باشند. یکنواختی داروهای گیاهی در داخل و بین تولیدکنندگان وجود ندارد. علاوه بر این، اثربخشی داروی گیاهی ممکن است به علت عمل سینرژیستی چند ترکیب یا توازن اعمال سینرژیستی و آنتاگونیستی باشد، به طوری که آزمایش ترکیبات منفرد ممکن است راه معقولی برای ارزیابی اثربخشی عصاره‌های خام (Crude) مورد استفاده بیماران نباشد. بنابراین، عوامل مختلفی ممکن است در فقدان اثربخشی درمان مکمل و جایگزین دخالت داشته باشند و این فرآورده‌ها، قبل از اینکه اثربخشی آنها را به توان تعیین نمود باید تحت مطالعات بیشتری قرار بگیرند.

در بسیاری از کشورها مانند ایالات متحده آمریکا، داروهای گیاهی تحت آزمایش‌ها و استانداردهای بالای سخت‌گیرانه همچون داروهای آلپاتیک نیستند. تضمینی وجود ندارد که خریدار، محصول تبلیغ شده را در دوز ادعا شده یا با خلوص قابل قبول دریافت نماید. به عنوان مثال، آنالیز مقدار پارتولید موجود در محصولات بابونه گاوی که به صورت تجاری در دسترس است، تفاوت گسترده‌ای را نشان داد. مصرف دوز روزانه برگ خشک بابونه گاوی طبق توصیه بروشور آن، تفاوت ۱۰ برابری را نشان داد، در حالیکه میزان دریافت (Intake) پارتولید، ۱۶۰ برابر تفاوت داشت [۱۱۵]. این مشکل با فروش تلفیقی‌های چند گیاه و احتمال تقلب با افزودن مواد دیگر، پیچیده‌تر می‌شود. بسیاری از داروهای گیاهی دارای



فلزات سنگین، داروهای نسخه‌ای یا غیرنسخه‌ای پنهانی مانند گلیبوریید، سیلدنافیل، کولشیسین، افدرین، فناسیتین (Phenacetin) یا فنیل بوتازون هستند [۱۱۶، ۱۱۷]. استانداردهایی و کنترل برای یافتن تقلب ناشی از افزودن مواد به داروهای گیاهی برای اطمینان از کیفیت و عدم وجود مواد سمی ضروری است. نظارت دولت‌ها بر داروهای گیاهی برای اطمینان از ایمنی بیماران ضروری به نظر می‌رسد. فقط با مطالعات کنترل شده و نظارت می‌توان از کم و کیف حقیقی عوارض نامطلوب این فرآورده‌ها اطلاع یافت.

مصرف همزمان درمان مکمل و جایگزین با داروهای نسخه‌ای یا غیرنسخه‌ای، به خصوص در سالمندان که بیشتر احتمال دارد از چند دارو استفاده نمایند، ممکن است به تداخل اثرهای نامطلوب گیاه - دارو منجر شود. روغن بذر گل گاوزبان (Borage)، بابونه گاوی، زنجبیل، سیر و پوست بید، همگی در خونریزی یا تشدید اثرات درمان با وارفارین دخالت داشته‌اند [۵۸]. بنابراین درمان مکمل و جایگزین، بدون خطر نیست و بعضی از آنها به طور بالقوه کشنده هستند. قبل از توصیه به استفاده از درمان مکمل و جایگزین، آزمایش‌های دقیق برای ارزیابی مکانیسم عمل‌ها، عوارض جانبی، قابلیت تحمل و تداخل اثرهای دارویی بالقوه باید انجام شود. مطمئناً اطلاعات بیشتر درباره مکانیسم عمل‌ها موجب می‌شود که بعضی از سمیت‌ها را بهتر بتوان پیش‌بینی نمود، به عنوان مثال، اثر بر تولید پروستاگلاندین که با عوارض جانبی گوارشی ارتباط دارد.

روشن شدن مکانیسم عمل‌های درمان‌های مکمل و جایگزین در کشف اهداف مولکولی جدید برای درمان بیماری‌ها نیز ممکن است اهمیت داشته باشد. چنین اطلاعاتی در آموزش پزشکان/داروسازان، مشاوره دادن بهتر پزشکان/داروسازان به بیمارانشان و توسعه (development) داروهای جدید از طریق کشف دوباره ترکیبات بسیار قدیمی، مفید خواهد بود.

بنابراین، به چند دلیل، بسیار مهم است که پزشکان/داروسازان از بیمارانشان سؤال نمایند که از چه داروهای غیرنسخه‌ای استفاده می‌نمایند. داروهای گیاهی اغلب

روماتوئید شامل داروهای سرکوبگر ایمنی (متوترکسات، آزاتیوپرین و سیکلوسپورین)، املاح طلا، هیدروکسی کلروکین، سولفاسالازین، پنیسیلامین، leflunomide، rituximab و abatacept بسیار پرعارضه هستند [۱۱۹]. بنابراین یافتن داروهای تغییردهنده بیماری مؤثر در استئوآرتریت و همچنین داروهای تغییردهنده بیماری با عوارض جانبی کمتر برای آرتریت روماتوئید اهمیت زیادی دارد. تاکنون پژوهش‌های محدودی درباره گیاهان دارویی و مواد مؤثره گیاهی که ممکن است در روماتولوژی کاربرد درمانی داشته باشند انجام شده است. یکی از مهم‌ترین حیطه‌های پژوهشی، بررسی اثر تغییردهنده بیماری یا به عبارت دیگر اثربخشی گیاهان دارویی در پیشگیری از پیشرفت آسیب مفصل در استئوآرتریت و آرتریت روماتوئید است که نیاز به انجام کارآزمایی‌های بالینی با تجویز دارو به مدت طولانی (حداقل ۶ ماه) دارد. همچنین، مکانیسم عمل، تداخل اثرها، اثربخشی و ایمنی گیاهان دارویی و مواد مؤثره گیاهی بالقوه مفید در درمان بیماری‌های روماتولوژیک نیاز به پژوهش‌های بیشتری دارد.

مصرف می‌شوند، ولی مصرف آنها اغلب به پزشک/داروساز گفته نمی‌شود. پرسیدن سؤال‌های اختصاصی درباره استفاده از داروهای گیاهی ضروری است، حتی اگر پزشک/داروساز نسبت به اثربخشی داروی گیاهی مورد استفاده تردید داشته باشد.

گیاهان دارویی مؤثر در درمان بیماری‌های روماتولوژیک در صورت مصرف همراه با داروهای صنعتی برای درمان این بیماری‌ها می‌توانند دوز لازم از داروهای صنعتی را کاهش دهند و از این طریق موجب کاهش عوارض جانبی داروهای صنعتی شوند. به عنوان مثال، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی به عنوان ضددرد و ضدالتهاب، یکی از ارکان دارودرمانی بیماری‌های روماتولوژیک مانند استئوآرتریت و آرتریت روماتوئید محسوب می‌شوند؛ ولی ایجاد عوارض گوارشی و قلبی - عروقی استفاده از آنها را محدود می‌نماید [۱۱۸]. بنابراین گیاهان دارویی که ضمن داشتن ایمنی مطلوب بتوانند موجب کاهش دوز یا عدم نیاز به داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی شوند حائز اهمیت هستند. علاوه بر این، برای استئوآرتریت بر خلاف آرتریت روماتوئید، هیچگونه داروی تغییر دهنده بیماری (Disease modifying) وجود ندارد و داروهای تغییردهنده بیماری مورد مصرف در آرتریت

منابع

- Herman CJ, Allen P, Hunt WC, Prasad A and Brady TJ. Use of complementary therapies among primary care clinic patients with arthritis. *Prev. Chronic Dis.* 2004; 1: A12.
- Efthimiou P, Kukar M and Mackenzie CR. Complementary and alternative medicine in rheumatoid arthritis: no longer the last resort! *HSS. J.* 2009. [Epub ahead of print].
- Manek NJ, Crowson CS, Ottenberg AL, Curlin FA, Kaptchuk TJ, Tilburt JC. What rheumatologists in the United States think of complementary and alternative medicine: results of a national survey. *BMC Complement. Altern. Med.* 2010; 10: 5.
- Osborn C, Baxter GD, Barlas P and Barlow J. Complementary and alternative medicine and rheumatology nurses: a survey of current use and perceptions. *Nurs. Times Res.* 2004; 9: 110 - 9.
- Belch JJ and Hill A. Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (1 Suppl): 352S - 6S.
- Furse RK, Rossetti RG, Seiler CM and Zurier RB. Oral administration of gamma-linolenic acid, an unsaturated fatty acid with anti-inflammatory properties, modulates interleukin-1beta production by human monocytes. *J. Clin. Immunol.* 2002; 22: 83 - 91.



7. Furse RK, Rossetti RG and Zurier RB. Gammalinolenic acid, an unsaturated fatty acid with anti-inflammatory properties, blocks amplification of IL-1 beta production by human monocytes. *J. Immunol.* 2001; 167: 490 - 6.
8. Leventhal LJ, Boyce EG and Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with blackcurrant seed oil. *Br. J. Rheumatol.* 1994; 33: 847 - 52.
9. Leventhal LJ, Boyce EG and Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with gammalinolenic acid. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 867 - 73.
10. Rothman D, DeLuca P and Zurier RB. Botanical lipids: effects on inflammation, immune responses, and rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 1995; 25: 87 - 96.
11. Theander E, Horrobin DF, Jacobsson LT and Manthorpe R. Gammalinolenic acid treatment of fatigue associated with primary Sjogren's syndrome. *Scand. J. Rheumatol.* 2002; 31: 72 - 9.
12. Awang DV. Borage. *Can. Pharm. J.* 1990; 123: 121 - 3.
13. DeSmet P. Safety of borage seed oil. *Can. Pharm. J.* 1991; 124: 5.
14. Vaddadi KS. The use of gamma-linolenic acid and linoleic acid to differentiate between temporal lobe epilepsy and schizophrenia. *Prostaglandins Med.* 1981; 6: 375 - 9.
15. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y and Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1514 - 22.
16. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, Bradley JD, Bingham CO 3rd, 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 and Williams HJ. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 795 - 808.
17. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Bingham CO 3rd, 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 and Clegg DO. The effect of glucosamin and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis rheum.* 2008; 58: 3183 - 91.
18. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC and Wells G. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 2: CD002946.
19. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP and Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA.* 2000; 283: 1469 - 75.
20. Wandel S, Juni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S and Trelle S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ.* 2010; 341: c4675.
21. -Walsh N. Devil's claw for osteoarthritis. *Rheumatol. News.* 1997;1: 19.
22. Fiebich BL, heinrich M, Hiller KO and Kammerer N. Inhibition of TNF-alpha synthesis in LPS stimulated primary human monocytes by *Harpagophytum* extract SteiHap 69. *Phytomedicine.* 2001; 8: 28 - 30.
23. Tippler B, Syrovets T, Plaza N, Loew D and Simmet T. *Harpagophytum procumbens* DC used in traditional medicine inhibits eicosanoid biosynthesis in human whole blood. *Int. J. Tissue React.* 1997; 19: 101 - 2.



24. Loew D, Mollerfeld J, Schodter A, Puttkammer S and Kaszkin M. Investigations on the pharmacokinetic properties of *Harpagophytum* extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis in vitro and ex vivo. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69: 356 - 64.
25. Chrubasik S, Kunzel O, Thanner J, Conradt C and Black A. A 1-year follow-up after a pilot study with Doloteffin® for low back pain. *Phytomedicine* 2005; 12: 1 - 9.
26. Brien S, Lewith G and McGregor G. Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) as atreatment for osteoarthritis: a review of efficacy and safety. *J. Altern. Complement. Med.* 2006; 12: 981 - 93.
27. Chrubasik S, Model A, Black A and Pollak S. A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin® and Vioxx® in the treatment of low back pain. *Rheumatology*. 2003; 42: 141 - 8.
28. Grant L, McBean D, Fyfe L and Warnock A. A review of the biological and potential therapeutic actions of "*Harpagophytum procumbens*". *Phytother. Res.* 2007; 21: 199 - 209.
29. Gagnier JJ, van Tulder MW, Berman B and Bombardier C. Herbal medicine for low back pain: a Cochrane review. *Spine*. 2007; 32: 82 - 92.
30. Gagnier JJ, Chrubasik S and Manheimer E. *Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: a systematic review. *BMC Complement. Altern. Med.* 2004; 4: 13.
31. Chrubasik S, Junck H, Breitschwerdt H, Conradt C and Zappe H. Effectiveness of *Harpagophytum* extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a ramdomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur. J. Anesthesiol.* 1999; 16: 118 - 29.
32. Chrubasik S, Model A, Black A and Pollak S. A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin and Vioxx in the treatment of low back pain. *Rheumatol.* 2003; 42: 141 - 8.
33. Singh S and Majumdar DK. Evaluation of antiinflammatory activity of fatty acids of *Ocimum sanctum* fixed oil. *Indian J. Exp. Biol.* 1997; 35: 380 - 3.
34. Singh S. Comparative evaluation of antiinflammatory potential of fixed oil of different species of *Ocimum* and its possible mechanism of action. *Indian J. Exp. Biol.* 1998; 36: 1028 - 31.
35. Singh S. Mechanism of action of antiinflammatory effect of fixed oil of *Ocimum basilicum* Linn. *Indian J. Exp. Biol.* 1999; 37: 248 - 52.
36. Futrell JM and Rietschel RL. Spice allergy evaluated by results of patch tests. *Cutis*. 1993; 52: 288 - 90.
37. McGuffin M, Hobbs C, Upton R and Goldberg A. American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook. CRC Press. USA. 1997, pp: 143 - 5.
38. Walsh N. Willow bark extract for chronic pain. *Rheumatol. News*. 2002; 1: 21.
39. Vane JR. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J. Physiol. Pharmacol.* 2000; 51: 573 - 86.
40. Hedner T and Everts B. The early clinical history of salicylates in rheumatology and pain. *Clin. Rheumatol.* 1998; 17: 17 - 25.
41. Chrubasik S, Eisenberg E, Balan E, Weinberger T, Luzzati R and Conradt C. Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. *Am. J. Med.* 2000; 109: 9 - 14.
42. Schmid B, Ludtke R, Selbmann HK, Kötter I, Tschirdewahn B, Schaffner W and Heide L. Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis: randomized placebo-controlled, double blind clinical trial. *Phytother. Res.* 2001; 15: 344 - 50.
43. Chrubasik S, Kunzel O, Model A, Conradt C and Black A. Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain. *Rheumatol.* 2001; 40: 1388 - 93.



44. Schmid B, Kotter I and Heide L. Pharmacokinetics of salicin after oral administration of a standardized willow bark extract. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 57: 387 - 91.
45. Krivoy N, Pavlotzky E, Chrubasik S, Eisenberg E and Brook G. Effect of salicis cortex extract on human platelet aggregation. *Planta Med.* 2001; 67: 209 - 12.
46. Vlachojannis JE, Cameron M and Chrubasik S. A systematic review on the effectiveness of willow bark for musculoskeletal pain. *Phytother. Res.* 2009; 23: 897 - 900.
47. Marcus D. Willow bark extract, a useful alternative for the treatment of osteoarthritis: comment on the editorial by Marcus and Suarez-Almazor (Reply). *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 279 - 80.
48. Gunther RT. The Greek Herbal of Dioscorides. Hafner Publishing Co. USA. 1968, p: 170.
49. Sumner H, Salan U, Knight DW and Hoult JR. Inhibition of 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase in leukocytes by feverfew. Involvement of sesquiterpene lactones and other components. *Biochem. Pharmacol.* 1992; 43: 2313 - 20.
50. Piela-Smith T and Liu X. Feverfew extracts and sesquiterpene lactone parthenolide inhibit intercellular adhesion molecule-1 exoression in human synovial fibroblasts. *Cell Immunol.* 2001; 209: 89 - 96.
51. Kwok BH, Koh B, Ndubuisi MI, Elofsson M and Crews CM. The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb feverfew binds to and inhibits I κ B kinase. *Chem. Biol.* 2001; 8: 759 - 66.
52. Kang BY, Chung SW and Kim TS. Inhibition of interleukin-12 production in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages by parthenolide, a predominant sesquiterpene lactone in *Tanacetum parthenium*: involvement of nuclear factor- κ B. *Immunol. Lett.* 2001; 77: 159 - 63.
53. Reuter U, Chiarugi A, Bolay H and Moskowitz M. Nuclear factor- κ B as molecular target for migraine therapy. *Ann. Neurol.* 2002; 51: 507 - 16.
54. Jain NK and Kulkarni SK. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Tanacetum parthenium* L. Extract in mice and rats. *J. Ethnopharmacol.* 1999; 68: 251 - 9.
55. Patrick M, Heptinstall S and Doherty M. Feverfew in rheumatoid arthritis: a double blind, placebo controlled study. *Ann. Rheum. Dis.* 1989; 48: 547 - 9.
56. Pittler MH, Vogler BK and Ernst E. Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database syst. Rev.* 2000; CD002286.
57. Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, Friede M and Henneicke-von Zepelin HH. The efficacy and safety of *Tanacetum parthenium* (feverfew) in migraine prophylaxis- a double-blind, multicenter, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia* 2002; 22: 523 - 32.
58. Heck AM, DeWitt BA and Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2000; 57: 1221 - 7.
59. Tao X and Lipsky PE. The Chinese anti-inflammatory and immunosuppressive herbal remedy *Tripterygium wilfordii* Hook F. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2000; 26: 29 - 50.
60. Tao X, Younger J, Fan FZ, Wang B and Lipsky PE. Benefit of an extract of *Tripterygium wilfordii* Hook F in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1735 - 43.
61. Tao XL, Cai JJ and Lipsky PE. The identity of immunosuppressive components of the ethyl acetate and chloroform methanol extract (T2) of *Tripterygium wilfordii* Hook F. *J. Pharmacol. Exp.*



Ther. 1995; 272: 1305 - 12.

62. Gu WZ and Brandwein SR. Inhibition of type II collagen-induced arthritis in rats by triptolide. *Int. J. Immunopharmacol.* 1998; 20: 389 - 400.

63. Gu WZ, Banerjee S, Rauch J and Brandwein SR. Suppression of renal disease and arthritis, and prolongation of survival in MRL-lpr mice treated with an extract of *Tripterygium wilfordii* Hook F. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 1381 - 6.

64. Jiang X. Clinical observations on the use of Chinese herb *Tripterygium wilfordii* Hook for the treatment of nephritic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1994; 8: 343 - 4.

65. Chang DM, Kuo SY, Lai JH and Chang ML. Effects of anti-rheumatic herbal medicines on cellular adhesion molecules. *Ann. Rheum. Dis.* 1999; 58: 366 - 71.

66. Tao X, Cush JJ, Garret M and Lipsky PE. A phase I study of ethyl acetate extract of the Chinese antirheumatic herb *Tripterygium wilfordii* hook F in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2001; 28: 2160 - 7.

67. Gu J, Zhu C, Wang W and Wang L. The effects of Lei Gong Teng on reproductive hormones. *J. Tradit. Chin. Med.* 2001; 21: 50 - 1.

68. Huang L, Feng S and Wang H. Decreased bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus after long-term administration of *Tripterygium wilfordii* Hook F. *Chin. Med. J.* 2000; 113: 159 - 61.

69. Foster S. Herbs for Your Health. Interweave Press. USA. 1996, p: 290.

70. Aguilar JL, Rojas P, Marcelo A, Plaza A, Bauer R, Reininger E, Klaas CA and Merfort I. Anti-inflammatory activity of two different extracts of *Uncaria tomentosa* (Rubiaceae). *J. Ethnopharmacol.* 2002; 81: 271 - 6.

71. Sandoval M, Charbonnet RM, Okuhama NN, Roberts J, Krenova Z, Trentacosti AM and Miller MJ. Cat's claw inhibits TNFalpha production and

scavenges free radicals: role in cytoprotection. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 29: 71 - 8.

72. Sandoval-Chacon M, Thompson JH, Zhang XJ, Liu X, Mannick EE, Sadowska-Krowicka H, Charbonnet RM, Clark DA and Miller MJ. Antiinflammatory actions of cat's claw: the role of NF-kappaB. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12: 1279 - 89.

73. Mur E, Hartig F, Eibl G and Schirmer M. Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *Uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2002; 29: 678 - 81.

74. Jha V and Chugh KS. Nephropathy associated with animal, plant, and chemical toxins in the tropics. *Semin. Nephrol.* 2003; 23: 49 - 65.

75. Hilepo JN, Bellucci AG and Mossey RT. Acute renal failure caused by "cat's claw" herbal remedy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1997; 77: 361.

76. Blumenthal M, Busse WR and Goldberg A. The Complete German Commission E Monographs, Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council. USA. 1998, p: 748.

77. Fagelman E and Lowe FC. Herbal medications in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Urol. Clin. North Am.* 2002; 29: 23 - 9.

78. Thornhill SM and Kelly AM. Natural treatment of perennial allergic rhinitis. *Altern. Med. Rev.* 2000; 5: 448 - 54.

79. Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes LB and Ruddy S. Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. WB Saunders. USA. 2008, pp: 967 - 72.

80. Oyama T, Ran S, Ishida T, Nadaf S, Kerr L, Carbone DP and Gabrilovich DI. Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell maturation through the inhibition of nuclear factor- κ B activation on hematopoietic progenitor cells. *J.*



Immunol. 1998; 160: 1224 - 32.

81. Thomas R. Antigen-presenting cells in rheumatoid arthritis. *Springer Semin. Immunopathol.* 1998; 20: 53 - 72.

82. Dinarello CA and Moldawer LL. Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis. 2nd ed. Amgen Inc. Of Thousand Oaks. USA. 2000, pp: 108 - 10.

83. Panayi GS, Corrigan VM and Pitzalis C. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. The role of T cells and other beasts. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2001; 27: 317 - 34.

84. Broe J and Behnke B. Immunosuppressant effect of IDS 30, a stinging nettle leaf extract, on myeloid dendritic cells in vitro. *J. Rheumatol.* 2002; 29: 659 - 66.

85. Selvi E, Manganelli S, De Stefano R, Frati E and Marcolongo R. CD36 and CD14 immunoreactivity of Reiter cells in inflammatory synovial fluids. *Ann. Rheum. Dis.* 2000; 59: 399 - 400.

86. Vallejo AN, Mugge LO, Klimiuk PA, Weyand CM and Goronzy JJ. Central role of thrombospondin-1 in the activation and clonal expansion of inflammatory T cells. *J. Immunol.* 2000; 164: 2947 - 54.

87. Schulze-Tanzil G, de SP, Behnke B, Behnke B, Klingelhofer S, Scheid A and Shakibaei M. Effects of the antirheumatic remedy hox alpha-a new stinging nettle leaf extract-on matrix metallo-proteinases in human chondrocytes in vitro. *Histol. Histopathol.* 2002; 17: 477 - 85.

88. Riehemann K, Behnke B and Schulze-Osthoff K. Plant extracts from stinging nettle (*Urtica dioica*), an antiheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor NF- κ B. *FEBS Lett.* 1999; 442: 89 - 94.

89. Shiozawa S, Shimizu K, Tanaka K and Hino K. Studies on the contribution of c-fos/AP-1 to arthritic joint destruction. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 1210 - 6.

90. Teucher T, Obertreis B, Rutkowski T and Schmitz H. Cytokine secretion in whole blood of healthy subjects following administration of *Urtica dioica* L. Plant extract. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 906 - 10.

91. Randall C, Randall H, Dobbs F, Hutton C and Sanders H. Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain. *J. R. Soc. Med.* 2000; 93: 305 - 9.

92. Langner E, Greifenberg S and Gruenwald J. Ginger: history and use. *Adv. Ther.* 1998; 15: 25 - 44.

93. Schulick P. Ginger, Common Spice and Wonder Drug. 3rd ed. Hohm Press. USA. 2001, p: 78.

94. Kiuchi F, Iwakami S, Shibuya M, Hanaoka F and Sankawa U. Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diarylheptanoids. *Chem. Pharm. Bull.* 1992; 40: 387 - 91.

95. Frondoza CG, Frazier C, Polotsky A, Lahiji K, Hungerford DS and Weidener MS. Inhibition of chondrocyte and synoviocyte TNF- α expression by hydroxyl-alcoxy-phenyl compounds. *Trans. Orthop. Res. Soc.* 2000, 1038 Abstract.

96. Jana U, Chattopadhyay RN and Shaw BP. Preliminary studies on anti-inflammatory activity of *Zingiber Officinale* Rosc., *Vitex negundo* Linn. and *Tinospora cordifolia* (Willid) Miers in albino rats. *Indian J. Pharmacol.* 1999; 31: 232 - 3.

97. Altman RD and Marcussen KC. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2531 - 8.

98. Bliddal H, Rosetzsky A, Schlichting P, Weidner MS, Andersen LA, Ibfelt HH, Christensen K, Jensen ON and Barslev J. A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000; 8: 9 - 12.

99. Ramadan G, Al-Kahtani MA and El-Sayed WM. Anti-inflammatory and anti-oxidant



- properties of *Curcuma longa* (turmeric) versus *Zingiber officinale* (ginger) rhizomes in rat adjuvant-induced arthritis. *Inflammation*. 2011; 34: 291 - 301.
- 100.** Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattanamongkonsil L and Thamlikitkul V. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. *J. Altern. Complement. Med.* 2009; 15: 891 - 7.
- 101.** Park J and Conteas CN. Anti-carcinogenic properties of curcumin on colorectal cancer. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010; 2: 169 - 76.
- 102.** Joe B, Vijaykumar M and Lokesh BR. Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2004; 44: 97 - 111.
- 103.** Cavin C, Delannoy M, Malnoe A, Debeve E, Touche A, Courtois D and Schilter B. Inhibition of the expression and activity of cyclooxygenase-2 by chicory extract. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 327: 742 - 9.
- 104.** Schmidt BM, Ilic N, Poulev A and raskin I. Toxicological evaluation of a chicory root extract. *Food Chem. Toxicol.* 2007; 45: 1131 - 9.
- 105.** Olsen NJ, Branch VK, Jonnala G, Seskar M and Cooper M. Phase 1, placebo-controlled, dose escalation trial of chicory root extract in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2010; 11: 156.
- 106.** Kharazmi A and Winther K. Rose hip inhibits chemotaxis and chemiluminescence of human peripheral blood neutrophils in vitro and reduces certain inflammatory parameters in vivo. *Inflammopharmacol.* 1999; 7: 377 - 86.
- 107.** Larsen E, Kharazmi A, Christensen LP and Christensen SB. An antiinflammatory galactolipid from rose hip (*Rosa canina*) that inhibits chemotaxis of human peripheral blood neutrophils in vitro. *J. Nat. Prod.* 2003; 66: 994 - 5.
- 108.** Winther K, Apel K and 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: 302 - 8.
- 109.** Christensen R, Bartels EM, Altman RD, Astrup A and Bliddal H. Does the hip powder of *Rosa canina* (rosehip) reduce pain in osteoarthritis patients?-a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16: 965 - 72.
- 110.** Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, Galera P, Guillou GB and Pujol JP. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta1 and beta2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 148 - 56.
- 111.** Boileau C, Martel-Pelletier J, caron J, Msika P, Guillou GB, Baudouin C and Pelletier JP. Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metaloproteinase-13. *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11: R41.
- 112.** Heinecke LF, Grzanna MW, Au AY, Mochal CA, Rashmir-Raven A and Frondoza CG. Inhibition of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in chondrocytes by avocado soybean unsaponifiables and epigallocatechin gallate. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010; 18: 220 - 7.
- 113.** Maheu E, Mazieres B, valat JP, Loyau G, Le Loet X, Bourgeois P, Grouin JM and Rozenberg S. Symtomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center clinical trial with a six-month treatment period and two-month followup demonstarting a persistent effect. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 81 - 91.



114. Christensen R, Bartels EM, Astrup A and Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16: 399 - 408.
115. Nelson MH, Cobb SE and Shelton J. Variations in parthenolide content and daily dose of feverfew products. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2002; 59: 1527 - 31.
116. Ernst E. Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review. *J. Intern. Med.* 2002; 252: 107 - 13.
117. Ko RJ. Adulterants in Asian patent medicines. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 847 (correspondence).
118. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol. Int.* 2011 Dec 23. [Epub ahead of print].
119. Agarwal SK. Core management principles in rheumatoid arthritis to help guide managed care professionals. *J. Manag. Care Pharm.* 2011; 17: S03 - 8.