

OPIS PRZYPADKU / CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 02.09.2022 • Zaakceptowano/Accepted: 15.09.2022

© Akademia Medycyny

Reakcja alergiczna po kwasie chondroitynosiarowym – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa**Allergic reaction to chondroitin sulfuric acid – case report and literature review****Katarzyna Korzeniowska¹, Katarzyna Grabańska-Martyńska²**¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu² Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu**Streszczenie**

Wstęp. Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS – morbus degenerativus articularum, osteoarthritis, osteoarthritis) jest najczęstszą chorobą układu ruchu. Rozwija się w wyniku zaburzenia jakości i ilości chrząstki stawowej, której zadaniem jest amortyzowanie ruchów stawu i umożliwienie przesuwania się powierzchni stawowych. Wysoki wskaźnik inwalidztwa i obniżenie jakości życia powoduje, że jest główną przyczyną znacznego ograniczenia sprawności w populacji osób starszych. Klinicznie choroba zwyrodnieniowa stawów charakteryzuje się bólem stawów, bolesnością uciskową, ograniczeniem ruchomości, trzeszczeniami i niekiedy wysiękami. Brak możliwości leczenia przyczynowego choroby sprawia, że celem postępowania terapeutycznego jest przede wszystkim zmniejszenie dolegliwości bólowych, zachowanie lub poprawa funkcji stawu oraz ograniczenie niepełnosprawności. W tym celu poza lekami przeciwbólowymi korzysta się z preparatów zawierających kwas chondroitynosiarowy. Ten biologiczny polimer może wywołać różne działania niepożądane między innymi reakcją alergiczną. **Material i metody.** W artykule przedstawiono przypadek 66-letniej kobiety, u której po zażyciu kwasu chondroitynosiarowego wystąpił obrzęk/dyskomfort w okolicy szyi. **Wyniki.** Objawy ustąpiły u chorej po odstawieniu kwasu chondroitynosiarowego oraz zażyciu leku przeciwhistaminowego i preparatu wapnia. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza konieczność informowania pacjentów o możliwości wystąpienia reakcji alergicznej w trakcie stosowania kwasu chondroitynosiarowego. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 129-134. doi: 10.53139/AIR.20221614*

Słowa kluczowe: choroba zwyrodnieniowa stawów, reakcja alergiczna, kwas chondroitynosiarowy

Abstract

Introduction. Osteoarthritis (OA - morbus degenerativus articularum, osteoarthritis, osteoarthritis) is the most common disease of the musculoskeletal system. It develops as a result of a disturbance in the quality and quantity of articular cartilage, the task of which is to absorb joint movements and allow the joint surfaces to move. The high rate of disability and the reduction in the quality of life make it the leading cause of a significant reduction in fitness in the elderly population. Clinically, osteoarthritis is characterized by joint pain, pressure soreness, restricted mobility, crackles and sometimes exudates. Due to the inability to treat the causal disease, the main goals of therapeutic management are to reduce pain, maintain or improve joint function and reduce disability. For this purpose, in addition to painkillers, preparations containing chondroitin sulfuric acid are used. This biological polymer can cause various adverse effects, including an allergic reaction. **Material and methods.** The article presents a case of a 66-year-old woman who developed swelling/discomfort in the neck after taking

chondroitin sulfuric acid. **Results.** The symptoms resolved in the patient after discontinuing chondroitin sulfuric acid and taking an antihistamine and a calcium supplement. **Conclusions.** The described case confirms the need to inform patients about the possibility of an allergic reaction during the use of chondroitin sulfuric acid. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 129-134. doi: 10.53139/AIR.20221614*

Keywords: osteoarthritis, allergic reaction, chondroitin sulfuric acid

Wstęp

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS – morbus degenerativus articularum, osteoarthritis, osteoarthritis) to pojęcie obejmujące procesy patologiczne o różnej etiologii prowadzące do podobnych efektów biologicznych, morfologicznych i klinicznych w obrębie chrząstki stawowej, a także podchrzęstnej warstwy kości, więzadeł, torebki stawowej, błony maziowej i tkanek okołostawowych. W przebiegu choroby dochodzi do uszkodzenia struktur stawowych, pojawienia się dolegliwości bólowych i upośledzenia funkcji stawu. Wyróżnia się pierwotną oraz wtórną chorobę zwyrodnieniową stawów:

- postać pierwotna jest schorzeniem idiopatycznym, rozwijającym się w obrębie dotychczas nieuszkodzonych stawów, bez określonego czynnika inicjującego;
- postać wtórną rozpoznaje się, gdy występują czynniki powodujące uszkodzenie struktur stawowych, zaburzenia w budowie stawu czy też schorzenia predysponujące.

Typowe objawy choroby zwyrodnieniowej stawów to:

- ból stawu o różnym nasileniu, początkowo pojawiający się jedynie podczas ruchu w stawie i ustępujący w spoczynku; największe nasilenie ma podczas pierwszych ruchów po okresie bezruchu (bóle startowe), ulega złagodzeniu podczas ich kontynuacji; w zaawansowanej chorobie może być bardzo silny i występować również w spoczynku i w nocy,
- krótkotrwała sztywność stawu po okresie bezruchu (<30 min),
- ograniczenie zakresu ruchów w stawie,
- zniekształcenie i poszerzenie obrysów stawu,
- bolesność uciskowa stawu,
- wysięk w stawie,
- niestabilność stawu,
- trzeszczenia w stawie podczas ruchów,
- zaburzenia chodu,

- zanik mięśni lub osłabienie siły mięśniowej.

Do najczęściej zajętych przez chorobę stawów należą: kolanowe, biodrowe, rąk (międzypaliczkowe bliższe i dalsze oraz stawy śródrečno-paliczkowe kciuków), szyjnego i lędźwiowego odcinka kręgosłupa [1-3].

Celem postępowania terapeutycznego w chorobie zwyrodnieniowej stawów ze względu na niedostępność leczenia przyczynowego jest przede wszystkim zmniejszenie dolegliwości bólowych, zachowanie lub poprawa funkcji stawu oraz ograniczenie niepełnosprawności. Podstawową zasadą jest dążenie do usunięcia lub przynajmniej minimalizacji przyczyn schorzenia (czynników ryzyka choroby zwyrodnieniowej stawów). Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć inne przyczyny zgłaszanych dolegliwości. Leczenie powinno być zindywidualizowane i uwzględniać czynniki ryzyka choroby, jej przebieg i schorzenia współistniejące (mogą mieć bowiem wpływ na wybór metod leczniczych). Z powodu niepełnej nieznamość etiologii choroby zwyrodnieniowej stawów w codziennej praktyce zaleca się różnorodne sposoby leczenia oparte na standardach międzynarodowych organizacji naukowych [4-8]. Niektóre z nich dopuszczają stosowanie wolno działających preparatów (SYSADOA, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), które działają objawowo (przeciwbólowo), ponadto mogą wpływać na modyfikację struktury stawu i tym samym poprawę jego funkcji. Cechują się dobrym profilem bezpieczeństwa (są praktycznie pozbawione toksyczności). Zalicza się do nich: glukozaminę, chondroitynę, frakcje olejów z awokado i soi (ASU, avocado-soybean unsaponifiable), diacereinę i kwas hialuronowy [6].

Dostępność produktów SYSADOA przepisanych na receptę i sprzedawanych jako leki OTC (ang. Over-The-Counter Drug - produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza), różni się znacznie w poszczególnych krajach. W celu osiągnięcia oczekiwanych efektów klinicznych u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów leki klasy SYSADOA muszą spełniać między innymi kryteria medycyny opartej na dowo-

dach – przejść randomizowane badania kliniczne (RCT), metaanalizy badań i przeglądy systematyczne potwierdzające ich skuteczność i bezpieczeństwo. Dlatego Europejskie Towarzystwo Klinicznych i Ekonomicznych Aspektów Osteoporozy, Choroby Zwrodnieniowej Stawów i Chorób Mięśniowo-Szkieletowych (ESCEO, European Society for Clinical and Economic aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and musculoskeletal diseases), opracowało dokument dostarczający lekarzom najnowsze informacje umożliwiające optymalizację leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów z zastosowaniem skutecznych i bezpiecznych preparatów SYSADOA [9-11].

Opis przypadku

Pacjentka, lat 66, zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu dolegliwości bólowych stawów biodrowych i kolanowych. Chora skarżyła się najbardziej na dolegliwości bólowe stawu kolanowego lewego (pacjentka zgłasza „przeskakiwanie w stawie”). W wywiadzie łagodna niedomykalność zastawki mitralnej, cukrzyca typu 2 i hiperlipidemia mieszana leczone dietą (chora po przyjęciu 1 opakowaniu atorwastatyny w dawce 20 mg/dobę oraz metforminy o przedłużonym uwalnianiu 500 mg/dobę, zrezygnowała z leczenia), otyłość oraz choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa. W badaniu przedmiotowym potwierdzono otyłość brzuszna. Badanie skóry w okolicy stawów nie wykazało zaczerwienienia i nadmiernego ucieplenia. U chorej nie zaobserwowano ograniczenia ruchomości w stawach i balotowania rzepki, jednak w trakcie ruchów biernych potwierdzono trzeszczenia w stawie kolanowym lewym. Na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego rozpoznano chorobę zwyrodnieniową stawu kolanowego lewego oraz włączono leczenie kwasem chondroitynosiarkowym w dawce 500 mg dwa razy na dobę. Na kontrolnej wizycie chora zgłosiła, że po zażyciu 6 tabletek leku zaczęła odczuwać obrzęk/dyskomfort w okolicy szyi. Pacjentka bez konsultacji z lekarzem odstawiła kwas chondroitynosiarkowy i zastosowała lek przeciwhistaminowy i preparat wapnia. Postępowanie to w opinii pacjentki przyczyniło się do ustąpienia objawów. Ponieważ opisywane przez pacjentkę objawy nie zostały potwierdzone przez lekarza, można tylko domniemywać, że ich wystąpienie było najprawdopodobniej spowodowane reakcją alergiczną. Wobec przyjętego założenia o wystąpieniu reakcji alergicznej, w celu poszerzenia

diagnostyki i ustalenia leczenia chorą skierowano na konsultację ortopedyczną. Podczas konsultacji ortopedycznej w badaniu przedmiotowym stwierdzono: talia symetryczna, otyłość brzuszna, więzadła biodrowo-łędźwiowe niebolesne palpacyjnie, niewielka koślawość stawów kolanowych. Lewa kończyna dolna: staw biodrowy – ograniczone zgięcie do 80 stopni, rotacja, przywodzenie i odwiedzenie prawidłowe; staw kolanowy – niewielkie balotowanie rzepki, test Soto-Hala dodatni, varustest ujemny, valgustest ujemny, test szuflady przedniej ujemny, test szuflady tylnej ujemny, test McMurraya dodatni dla łąkotki przyśrodkowej, ujemny dla łąkotki bocznej; testy korzeniowe ujemne. Prawa kończyna dolna: staw biodrowy – zgięcie, rotacja, przywodzenie i odwiedzenie prawidłowe; staw kolanowy – brak balotowania rzepki, test Soto-Hala dodatni, varustest ujemny, valgustest ujemny, test szuflady przedniej ujemny, test szuflady tylnej ujemny, test McMurraya ujemny dla łąkotki przyśrodkowej, ujemny dla łąkotki bocznej; testy korzeniowe ujemne. Na podstawie badania przedmiotowego i przedstawionych objawów konsultujący chorą specjalista ortopedii i traumatologii narządu ruchu postawił rozpoznanie uogólnionej choroby zwyrodnieniowej stawów oraz zalecił konsultację z dietetykiem celem redukcji masy ciała, ćwiczenia usprawniające (skierowanie na rehabilitację), a w razie postępujących dolegliwości, pomimo leczenia zachowawczego dalsze poszerzenie diagnostyki i terapii.

Omówienie

Choroba zwyrodnieniowa stawów była najczęstszą przyczyną dolegliwości stawowych w 2017 roku, problem ten dotyczył 303 milionów ludzi na całym świecie. Jest ona główną przyczyną bólu i niepełnosprawności osób starszych. Ogólna częstość jej występowania wzrasta, szczególnie w krajach wysokorozwiniętych, co związane jest ze starzeniem się społeczeństwa, siedzącym trybem życia oraz zaburzeniami odżywiania – otyłością. Szacuje się, że w społeczeństwie polskim, choroba zwyrodnieniowa stawów występuje u ok. 8 mln ludzi [12,13].

Jedną z dostępnych metod leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów jest stosowanie leków z grupy SYSADOA. Są to różne substancje, zarówno naturalne i syntetyczne, które są stosowane jako preparaty doustne, dostawowe lub używane zewnętrznie. Do substancji stosowanych w formie doustnej należy

siarczan chondroityny (SC). Chondroityna to mukopolisacharyd z grupy glikoaminoglikanów, który otrzymywany jest w postaci czystej z chrząstek zwierzęcych. Chondroityna jest także wysoce hydrofilną, żelującą polisacharydową makromolekułą, która odpowiada za odporność chrząstki na ściskanie. Hydrokoloidowość chondroityny zapewnia znacznie większą odporność chrząstki stawowej na ucisk, utrzymując jej integralność. Siarczan chondroityny to element macierzy zewnątrzkomórkowej, niezbędny dla utrzymania siły, elastyczności oraz sprężystości tkanki łącznej i chrząstki, a także właściwej struktury, giętkości i ruchomości stawów. Podawanie siarczanu chondroityny poza efektem przeciwbólowym prowadzi do zwiększenia lepkości mazi stawowej oraz blokuje enzymy niszczące chrząstkę w procesach zapalnych [14,15].

Ponieważ siarczan chondroityny pozyskuje się z chrząstki wołowej, wieprzowej, drobiowej oraz z ryb chrzęstnoszkieletowych dostępne preparaty SC różnią się masą molekularną oraz biodostępnością. Stosowanie różnych surowców zwierzęcych (tkanki, kości, chrząstki) stwarza problem jakości produktu końcowego. Oprócz materiału źródłowego także procesy produkcyjne, obecność zanieczyszczeń i innych naturalnych biocząsteczek może wpływać na jakość, strukturę i parametry produktu końcowego SC - właściwości biologiczne, nutraceutyczne i farmakologiczne SC. Na przykład struktura tego związku zależy od tkanki, organu i gatunku, ale także od wieku zwierząt. Właściwości biologiczne i nutraceutyczne mogą się różnić w zależności od struktury, a także wchłaniania doustnego, na które mają wpływ różne właściwości fizykochemiczne SC. Ponadto ze względu na ekstrakcyjne pochodzenie SC i różne stosowane procesy oczyszczania nie można wykluczyć obecności w nim bakterii, wirusów lub prionów. Dodatkowo, inne różne naturalne bioaktywne (makro)cząsteczki mogą być obecne w różnej zawartości jako zanieczyszczenia w końcowych ekstraktach SC. W zależności od źródła pochodzenia i procesów produkcyjnych, można wytwarzać produkty końcowe SC o zmiennej strukturze, jakości i aktywności a także bezpieczeństwie [16,17].

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie SC (badania ostrej toksyczności przeprowadzone na myszach i szczurach) wykazały, że jest to związek o małej toksyczności - LD₅₀ po podaniu doustnym wynosi 2000 mg/kg mc., a stosowana u ludzi przeciętna dawka dobową to 1000 mg. W badaniach toksycz-

ności podostrej i przewlekłej (u szczurów i psów) nie obserwowano zmian badanych parametrów czynności narządów wewnętrznych. W badaniach na szczurach SC nie wywierał wpływu na płodność, cykl rozrodczy i przebieg ciąży. Z badań *in vitro* wynika, że SC nie ma działania mutagennego na organizmy prokariotyczne i eukariotyczne [18]. Bezpieczeństwo SC wykazano między innymi w badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Verbruggen i wsp. u 165 pacjentów leczonych przez 3 lata dawką doustną 1200 mg/dobę. Jedynym zgłoszonym działaniem niepożądanym był pojedynczy przypadek zapalenia żołądka [19]. Dobrą tolerancję substancji podawanej również w dawce 1200 mg/dobę potwierdziło badanie Clegga i wsp. u 635 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów. Analizy laboratoryjne przeprowadzone u pacjentów wykluczyły niekorzystny wpływ SC na parametry krwi i moczu [20]. Bezpieczeństwo SC potwierdził również przegląd baz danych Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Ovid MEDLINE, CINAHL, EMBASE, Science Citation Index (Web of Science) and Current Controlled Trials oraz FDA (Food and Drug Administration i EMEA (European Medicines Agency) do listopada 2013 roku. Wyniki analizy wykazały, że podawanie chondroityny nie powodowało statystycznie istotnej liczby zdarzeń niepożądanych lub konieczności zakończenia terapii z ich powodu w porównaniu z placebo lub innym lekiem. Liczba zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego nie różniła się istotnie między grupami otrzymującymi chondroitynę i placebo [21]. Jednak u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby czasami obserwuje się hepatotoksyczność SC [22-23]. Podczas stosowania SC mogą wystąpić reakcje alergiczne. Vigan opisał przypadek alergicznego kontaktowego zapalenia skóry wywołanego przez siarczan chondroityny sodu [24]. Zaostrzenie astmy po stosowaniu suplementu zawierającego glukozaminę z chondroityną u pacjentki z chorobą zwyrodnieniową stawów udokumentował Tallia i wsp. [25]. Wcześniejsze badania Johnsona i wsp. wykazały wyższe stężenia przeciwciał przeciwko siarczanowi chondroityny w drogach oddechowych osób z astmą oskrzelową, nawet leczonych sterydami w porównaniu do osób bez astmy oskrzelowej. Huang i wsp. zaobserwowali istotnie większe odkładanie się proteoglikanu siarczanu chondroityny w drogach oddechowych u pacjentów z astmą. Stopień immunoreaktywności proteoglikanów był istotnie skorelowany z reaktywnością dróg oddechowych u osób z astmą,

co zdaniem autorów sugeruje, że proteoglikany, takie jak chondroityna, mogą odgrywać rolę w przebudowie i mechanice ścian dróg oddechowych w astmie oskrzelowej [26,27]. Hoban i wsp. na podstawie obserwacji pacjentów stosujących SC potwierdzili potrzebę wyraźnego oznakowania preparatów glukozaminy i chondroityny, aby zwiększyć świadomość możliwych zdarzeń niepożądanych u osób predysponowanych do alergii lub atopii [28]. W 2008 roku w USA obserwowano ostre reakcje alergiczne u chorych dializowanych, którym podawano heparyny. FDA wykryła, że heparyna jest zanieczyszczona syntetycznym siarczanem chondroityny. Niestety do tej pory nie przeprowadzono badań w zakresie interakcji siarczanu chondroityny z innymi lekami. Brak też dowodów naukowych na pozytywne działanie siarczanu chondroityny u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat [18].

Podsumowanie

Choroba zwyrodnieniowa stawów należy do najczęściej występujących chorób przewlekłych na świecie. Prowadzi ona do uszkodzenia chrząstki stawowej oraz innych elementów stawu, w konsekwencji do wystąpienia bólu oraz ograniczenia ruchomości stawu. Brak możliwości leczenia przyczynowego cho-

roby sprawia, że celem postępowania terapeutycznego jest przede wszystkim zmniejszenie dolegliwości bólowych, zachowanie lub poprawa funkcji stawu oraz ograniczenie niepełnosprawności. W tym celu poza lekami przeciwbólowymi stosuje się wolno działające preparaty (SYSADOA, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), do których zaliczamy między innymi kwas chondroitynosiarkowy. Leki te cechują się dobrym profilem bezpieczeństwa (są praktycznie pozbawione toksyczności), jednak należy pamiętać o konieczności informowania pacjentów o możliwościach występowania objawów niepożądanych do których należy zaliczyć reakcję alergiczną.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak / None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań
☎ (+48 61) 853 31 61
✉ katakorsz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Klimiuk PA, Kuryliszyn-Moskal A. Choroba zwyrodnieniowa stawów. *Reumatologia* 2012; 50 (2):162-5.
2. Klimiuk PA, Kuryliszyn-Moskal A. Choroba zwyrodnieniowa stawów. https://podyplomie.pl/system/products/sample_pdfs/000/002/617/original/8_reumatologia_wyd2.pdf
3. Romanowski W, Zdanowska A, Romanowski M. Choroba zwyrodnieniowa stawów - aktualne standardy leczenia. *Forum Reumatol.* 2016;2(2): 52-7.
4. Grassel S, Muschter D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. *F1000Res.* 2020 May 4;9:F1000 Faculty Rev-325. doi: 10.12688/f1000research.22115.1. PMID: 32419923; PMCID: PMC7199286.
5. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(2):149-162.
6. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337-50.
7. Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 120(5):3-6.
8. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSi guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 Nov;27(11):1578-89.
9. Ibarogoyen-Roteta N, Mateos Del Pino M, Gutiérrez-Ibarluzea I, et al. Variability in the prescription of drugs with uncertain effectiveness. The case of SYSADOA in the Basque Country. *GMS Health Technol Assess.* 2018 Nov 5;14:Doc01. doi: 10.3205/hta000130. PMID: 31015866; PMCID: PMC6460939.
10. Bernetti A, Mangone M, Villani C, et al. Appropriateness of clinical criteria for the use of Symptomatic Slow-Acting Drug for Osteoarthritis (SYSADOA). A Delphi Method Consensus initiative among experts in Italy. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2019 ;55(5):658-64.

11. Shavlovskaya OA. SYSADOA place in degenerative-dystrophic joints diseases treatment of neurological practice from the standpoint of evidence-based medicine. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2022;122(3):38-45.
12. Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(3):242-8.
13. <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/65000,choroba-zwyrodnieniowa-stawow>
14. Bishnoi M, Jain A, Hurkat P, et al. Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. *Glycoconj J*. 2016;33(5):693-705.
15. <https://www.praktyczna-ortopedia.pl/artykul/zalety-i-wady-wybranych-lekow-doustnych-z-grupy-sysadoa-stosowanych-w-leczeniu-choroby-zwyrodnieniowej-stawow>
16. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci*. 2007; 96 (12): 3168–80.
17. Volpi N. Chondroitin Sulfate Safety and Quality. *Molecules*. 2019;24(8):1447. doi: 10.3390/molecules24081447. PMID: 31013685; PMCID: PMC6515237.
18. www.urpl.gov.pl
19. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol*. 2002 ;21(3):231-43.
20. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354(8):795-808.
21. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, et al. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2. PMID: 25629804; PMCID: PMC4881293.
22. Cerda C, Bruguera M, Parés A. Hepatotoxicity associated with glucosamine and chondroitin sulfate in patients with chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(32):5381-4.
23. von Felden J, Montani M, Kessebohm K, et al. Drug-induced acute liver injury mimicking autoimmune hepatitis after intake of dietary supplements containing glucosamine and chondroitin sulfate. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 2013;51(3):219–23.
24. Vigan M. Allergic contact dermatitis caused by sodium chondroitin sulfate contained in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis*. 2014;70(6):383-4.
25. Tallia AF, Cardone DA. Asthma exacerbation associated with glucosamine-chondroitin supplement. *J Am Board Fam Pract*. 2002;15(6):481-4.
26. Johnson PR, Black JL, Carlin S, et al. The production of extracellular matrix proteins by human passively sensitized airway smooth-muscle cells in culture: the effect of beclomethasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2145–51.
27. Huang J, Olivenstein R, Taha R, et al. Enhanced proteoglycan deposition in the airway wall of atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:725–9.
28. Hoban C, Byard R, Musgrave I. Hypersensitive adverse drug reactions to glucosamine and chondroitin preparations in Australia between 2000 and 2011. *Postgrad Med J*. 2020;96(1134):190-3.