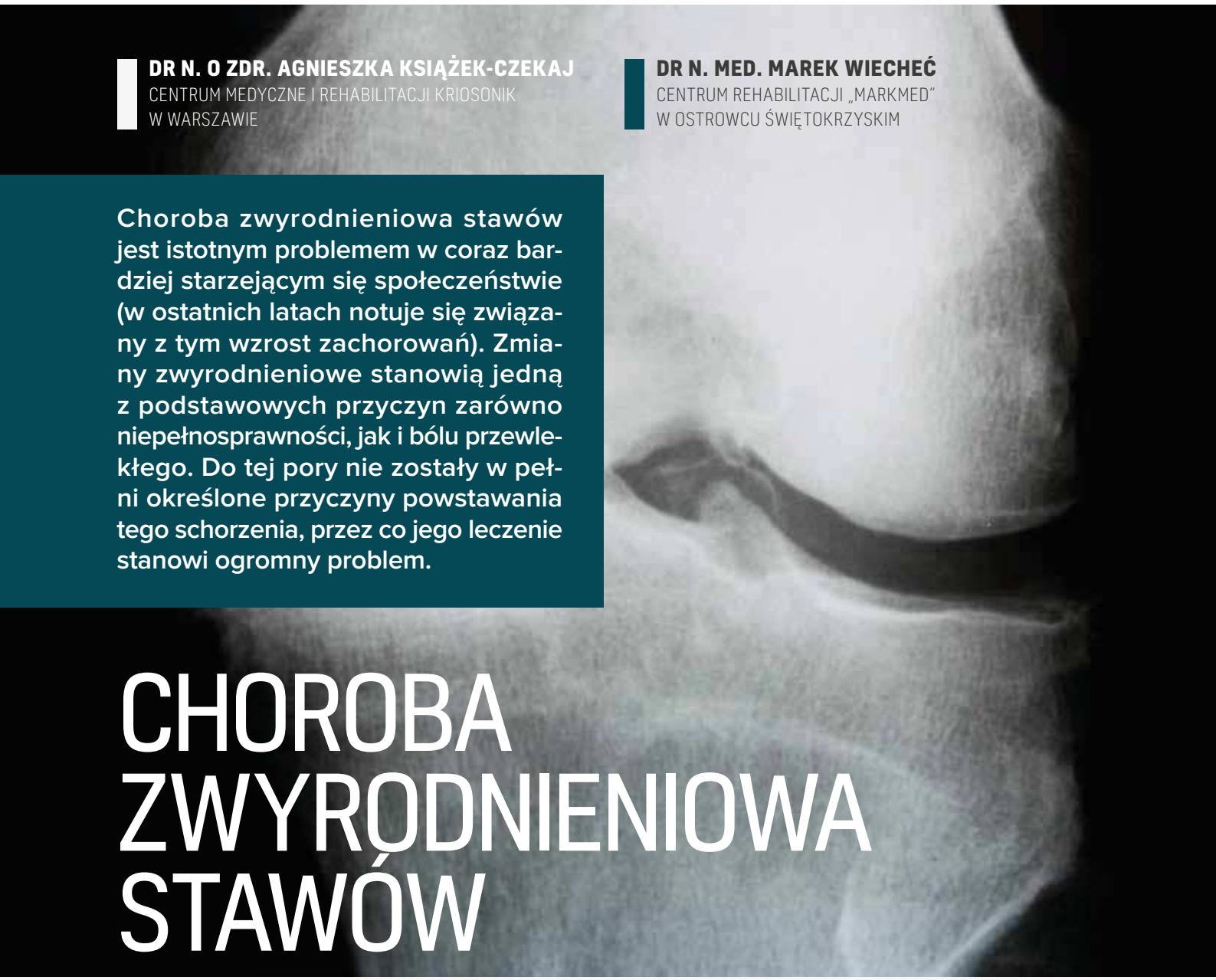
DR N. O ZDR. AGNIESZKA KSIĄŻEK-CZEKAJ
CENTRUM MEDYCZNE I REHABILITACJI KRIOSONIK
W WARSZAWIE

DR N. MED. MAREK WIECHEĆ
CENTRUM REHABILITACJI „MARKMED"
W OSTROWCU ŚWIĘTOKRZYSKIM



Choroba zwyrodnieniowa stawów jest istotnym problemem w coraz bardziej starzejącym się społeczeństwie (w ostatnich latach notuje się związany z tym wzrost zachorowań). Zmiany zwyrodnieniowe stanowią jedną z podstawowych przyczyn zarówno niepełnosprawności, jak i bólu przewlekłego. Do tej pory nie zostały w pełni określone przyczyny powstawania tego schorzenia, przez co jego leczenie stanowi ogromny problem.

CHOROBA ZWYRODNIENIOWA STAWÓW

LECZENIE LEKAMI ZAWIERAJĄCYMI ASU

ARTHRITIS - TREATMENT WITH ASU-CONTAINING DRUGS

SŁOWA KLUCZOWE:
| choroba zwyrodnieniowa stawów
| leczenie farmakologiczne
| ASU (*avocado soybean unsaponifiables*)

KEYWORDS:
| osteoarthritis
| pharmacological treatment
| ASU (*avocado soybean unsaponifiables*)

Definicja choroby zwyrodnieniowej zaproponowana przez ekspertów z American Academy of Orthopaedic Surgeons, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institute on Aging, Arthritis Foundation i Orthopaedic Research and Education Foundation mówi o tym, że schorzenie to jest wynikiem działania różnych czynników zarówno mechanicznych, jak i biologicznych prowadzących do destabilizacji procesów odbudowy i degradacji chrząstki stawowej oraz podchrzęstnej warstwy kości i dotyczy wszystkich tkanek stawu. Choroba prowadzi do rozmiękania, włókienkowatości, owrzodzeń i ubytku chrząstki stawowej, a także stwardnienia i zagęszczenia podchrzęstnej tkanki kostnej oraz powstawania osteofitów i torbielek podchrzęstnych.

Do czynników ryzyka choroby zwyrodnieniowej można zaliczyć:
- zmiany pourazowe pojawiające się w stawie objętym chorobą zwyrodnieniową,
- choroby wrodzone,
- zaburzenia metaboliczne (np. cukrzyca, otyłość),
- zaburzenia endokrynologiczne,
- brak ruchu i związane z tym zaburzenia w strukturze kostnej,
- wiek (powyżej 55. roku życia),
- płeć (znacznie częściej chorują kobiety, głównie te po okresie menopauzy).

Ostatnie badania i obserwacje mówią o tym, że za powstawanie choroby zwyrodnieniowej bardziej od wieku odpowiedzialny jest postępujący proces zapalny o nieznanej etiologii. Pojawia się on po zadziałaniu czynnika uszkadzającego staw. Produkowane są wtedy czynniki prozapalne oraz dochodzi do nadprodukcji MMP (metaloproteinazy), co prowadzi do proteolizy macierzy chrząstki [1].

Do głównych objawów, na które uskarżają się chorzy, należą:
- ból,
- sztywność poranna,
- ograniczenie zakresu ruchu w stawie,
- trzaski i krepitacje słyszalne podczas wykonywania ruchu w stawie objętym procesem chorobowym.

Niestety, wszystkie wyżej wymienione objawy prowadzą do spadku jakości życia chorych (co jest związane z dolegliwościami, na które cierpią chorzy) oraz zwiększonej śmiertelności w tej grupie pacjentów.

Leczenie

Ze względu na nieznaną etiologię choroby zwyrodnieniowej leczenie opiera się głównie na leczeniu objawowym związanym ze zmniejszeniem dolegliwości odczuwanych przez chorego. W tym celu pacjent powinien zostać objęty opieką kompleksową, obejmującą opiekę lekarza prowadzącego (reumatologa, ortopedy), a także fizjoterapeuty, psychologa, pracownika socjalnego i pielęgniarki środowiskowej. Pacjent musi być systematycznie wdrażany do samodzielnego funkcjonowania zarówno w sferze zawodowej (jeżeli pracuje zawodowo), jak i we wszystkich czynnościach ADL oraz w sferze zainteresowań i hobby.

Leczenie choroby zwyrodnieniowej może przebiegać na trzy sposoby. Może to być:
- leczenie niefarmakologiczne,
- leczenie farmakologiczne,
- leczenie chirurgiczne.

Leczenie niefarmakologiczne opiera się głównie na współpracy chorego z fizjoterapeutą, który układa dla niego indywidualny program treningowy mający za zadanie spowolnić proces chorobowy oraz utrzymać jak najdłużej sprawność funkcjonalną. Ponadto należy pamiętać o edukacji chorego w sferze prawidłowego odżywiania, a co za tym idzie – utrzymania prawidłowej wagi i zapobiegania nadwadze i otyłości. Dodatkowo pacjenci z dużymi zmianami powinni zostać zaopatrzeni w odpowiedni dla nich sprzęt ortopedyczny ułatwiający im codzienne samodzielne funkcjonowanie.

Leczenie operacyjne to głównie wykonywana coraz powszechniej alloplastyka stawów obwodowych, a także synowektomia artroskopowa, których celem jest oczyszczenie stawu poddawanego zabiegowi.

Leczenie farmakologiczne jest najpopularniejszym leczeniem w przypadku zmian zwyrodnieniowych. Najczęściej opiera się ono na podawaniu paracetamolu (lub innych leków przeciwbólowych, ale jedynie w przypadku zaostrzenia procesu chorobowego, równolegle można stosować NLPZ miejscowe w żelu, sprayu bądź w postaci plastrów) oraz leków z grupy SYSADOA (*symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis*), czyli leków objawowych, wolno działających. Do tej grupy należą trzy preparaty:
- krystaliczna postać siarczanu glukozaminy (CGS),
- siarczan chondrotyny (CS),
- Piascledine (ASU).

W przypadku gdy wyżej wymienione leczenie okaże się nieskuteczne, dołączany jest lek z grupy NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych) [2]. Niestety, długotrwałe podawanie leków z grupy NLPZ niesie ze sobą zwiększające się ryzyko występowania efektów ubocznych w postaci zaburzeń sercowo-naczyniowych oraz zaburzeń ze strony układu pokarmowego. Należy również pamiętać, że pacjenci cierpiący na chorobę zwyrodnieniową najczęściej leczą się również na szereg innych schorzeń występujących powszechnie u osób starszych. Dlatego też właściwe wydaje się podawanie produktów wspomagających leczenie.

Dodatkowo według najnowszych wytycznych w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów nacisk położony jest na stosowanie leków, a nie suplementów diety. Efekt przeciwbólowy stosowania leków z grupy SYSADOA jest uzyskiwany po czterech–ośmiu tygodniach systematycznego stosowania, natomiast efekt poprawy widoczny na zdjęciu RTG – po kilkunastu miesiącach [3, 4].

Leki zawierające ASU (*avocado soybean unsaponifiables*)

Jedynym lekiem bez recepty pochodzenia naturalnego jest produkt zawierający niezmydlające się frakcje olejów sojowego i awokado.

Substancje niezmydlające się z awokado i soi to naturalne ekstrakty roślinne z olejów z awokado i sojowego, składające się z frakcji pozostałej po procesie biotechnologicznym zwanym zmydlaniem, które są nierozpuszczalne w wodzie (ok. 2%). Substancje te powodują wzrost wydzielania kolagenu, a jednocześnie wpływają na zmniejszenie procesu powstawania cytokin prozapalnych w obszarze chrząstki stawowej. Produkty zawierający niezmydlające się frakcje olejów z awokado oraz soi mają właściwości antykataboliczne, dzięki czemu zapobiegają degradacji chrząstki poprzez hamowanie uwalniania i aktywności metaloproteinaz macierzy oraz wzrost wydzielania inhibitorów tkankowych enzymów katabolicznych.

Właściwości anaboliczne prowadzą do naprawy chrząstki poprzez stymulowanie syntezy kolagenu i agrekanu poprzez hamowanie zapalnych cytokin, takich jak interleukina IL-1, IL-6, IL-8 oraz prostaglandyna E2. Niezmydlające się frakcje olejów z awokado i soi hamują również wchłanianie cholesterolu i biosyntezę endogennego cholesterolu, które pośredniczą w powstawaniu reaktywnych form tlenu w chondrocytach. Badania kliniczne pokazały, że regularne przyjmowanie produktu zawierającego opisane powyżej związki wpływa na zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz zmniejszenie sztywności stawowej, co wpływa na poprawę funkcji.

Na rynku jest dostępny jedynie lek Piascledine zawierający wymienione wyżej substancje czynne. Jego skuteczność została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych oceniających zmniejszenie dolegliwości bólowych (porównanie działania ASU z NLPZ) zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* oraz zmniejszenie postępu efektów choroby zwyrodnieniowej widocznej na badaniach RTG. Zawartość substancji czynnych jest optymalna: frakcja niezmydlająca się oleju z awokadu – 100 mg i oleju sojowego – 200 mg.

Działanie ASU zostało udowodnione na różnych poziomach:

- bezpośrednie i pośrednie działanie na tworzenie cząstek macierzy chrząstki stawowej (stymulacja syntezy proteoglikanów, kolagenu typu II przez synowiocyty i chondrocyty w stawach, stymulacja ekspresji czynników wzrostu TGF-ß1 i TGF-ß2) [5, 6, 7];
- ograniczanie degradacji składników macierzy chrząstki (zahamowanie negatywnego działania IL-1ß na wytwarzanie kolagenu i proteoglikanów, zahamowanie syntezy i aktywności kolagenazy w chondrocytach, spadek wydzielania cytokinin prozapalnych) [4, 8, 9].

Choroba zwyrodnieniowa stawów prowadzi do wzrostu dolegliwości bólowych oraz ograniczeń fizycznych u milionów ludzi. Poprawa funkcji stawów wpływająca na większą aktywizację pacjentów stanowi główny element wpływający na poprawę jakości i długości życia chorych. Obecnie nie są znane żadne środki farmakologiczne leczące chorobę zwyrodnieniową, a leczenie objawowe jest zdominowane przez podawanie środków przeciwbólowych oraz interwencję chirurgiczną. Leki bez recepty zawierające niezmydlające się frakcje olejów z awokado i soi mogą okazać się skuteczną opcją leczenia objawów choroby zwyrodnieniowej, łatwo dostępną dla cierpiących na ChZS. Wykazano, że mają one właściwości chondroprotekcyjne, anaboliczne i antykataboliczne, a także właściwości przeciwzapalne. Wpływają na zmniejszenie bólu i sztywności, poprawiając jednocześnie funkcję stawów. Co ważne, są one naturalnym, wolno działającym środkiem, który nie tylko łagodzi ostry ból, lecz także aktywnie zapobiega postępowi objawów choroby zwyrodnieniowej. Należy podkreślić, że leki z grupy SYSADOA (w tym Piascledine) powinny być zgodnie z aktualnymi rekomendacjami reumatologicznymi stosowane jako pierwszy środek przyjmowany przez pacjenta ze zdiagnozowaną chorobą zwyrodnieniową. Ważne jest – i należy to pacjentowi kilkakrotnie podkreślić – że działanie tych leków jest widoczne po długotrwałym przyjmowaniu (lek z grupy SYSADOA). Leki zawierające ASU są bezpieczne w długotrwałym przyjmowaniu i zazwyczaj nie są obserwowane żadne skutki uboczne u przyjmujących je pacjentów. Mogą one być bezpiecznie przyjmowane w połączeniu zarówno z paracetamolem, jak i z lekami z grupy NLPZ.

Pacjenci dotknięci chorobą zwyrodnieniową szukają wszelkich sposobów na zatrzymanie postępującego procesu chorobowego, dlatego powinni oni przyjmować w trakcie leczenia leki, a nie suplementy diety o działaniu niepotwierdzonym w randomizowanych badaniach klinicznych [1]. ■

PIŚMIENNICTWO

1. Szczęsny G., Choroba zwyrodnieniowa stawów – etiopatogeneza i możliwości współczesnego leczenia, w: Kompleksowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów, red. W.E. Tomaszewski, Ars Medica, Warszawa 2017, s. 11–62.
2. Rupiński R., W jaki sposób można poprawić skuteczność leczenia w chorobie zwyrodnieniowej stawów?, Terapia 2019; 9: 1–4.
3. www.urpl.gov.pl.
4. www.gis.gov.pl.
5. Charakterystyka produktu leczniczego PIASCLEDINE, Expanscience Laboratoires.
6. Henrotin Y.E., Sanchez C., Deberg M.A. i wsp., Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes, J Rheumatol 2003, 30: 1825–1834.
7. Henrotin Y.E., Deberg M.A., Crielaard J.M. i wsp., Avocado/soybean unsaponifiables prevent the inhibitory effect of osteoarthritic subchondral osteoblasts on aggrecan and type II collagen synthesis by chondrocytes, J Rheumatol 2006; 33: 1668–1678.
8. Boileau C., Martel-Pelletier J., Caron J. i wsp., Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13, Arthritis Res Ther 2009; 11: R41.
9. Henrotin Y.E., Labasse A.H., Jaspar J.M. i wsp., Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes, Clin Rheumatol 1998; 17: 31–39.

PIASCLEDINE®

NIEZMYDLAJĄCE SIĘ FRAKCJE OLEJU AWOKADO I OLEJU SOJOWEGO

LEK

Staw bez ograniczeń!

REKOMENDOWANY PRZEZ EULAR*

HAMUJE ROZWÓJ CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW[1]

JEDYNY LEK Z OPATENTOWANYM ASU[2]
(niezmydlające się frakcje oleju awokado i oleju sojowego)

NIEZNANE SĄ INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI

ANGELINI

Literatura: 1. Charakterystyka produktu leczniczego Piascledine / 2. Według danych IMS, lipiec 2019 / 3. M. Lequesne i wsp., Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip, Arthritis & Rheumastism, Arthritis Care & Research 47: 50-58, 2002 /4. P. Głuszko i wsp., Skuteczność niezmydlających się frakcji olejowych z awokado i soi w rutynowym leczeniu modyfikującym objawy choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych w Polsce. Otwarte, prospektywne, 6-miesięczne badanie obserwacyjne, Reumatologia 2016; 54, 5: 217-226 /

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: PIASCLEDINE. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Każda kapsułka zawiera 300 mg niezmydlających się frakcji oleju awokado i oleju sojowego, w tym: oleju awokado frakcji niezmydlającej się - 100 mg, oleju sojowego frakcji niezmydlającej się - 200 mg. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Kapsułki twarde z pomarańczowym wieczkiem i nieprzezroczystym szarym denkiem z nadrukiem „P 300" **WSKAZANIA DO STOSOWANIA** Produkt leczniczy Piascledine jest wskazany do stosowania u dorosłych w powolnym leczeniu (łagodzeniu) objawów choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA** Dawkowanie Dorośli: Zalecana dawka dobowa wynosi 300 mg (jedna kapsułka). Leczenie trwa zazwyczaj od 3 do 6 miesięcy. Dzieci i młodzież: Nie należy stosować produktu leczniczego Piascledine u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Pozostałe grupy pacjentów: pacjenci w podeszłym wieku Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Piascledine średnia wieku pacjentów wynosiła powyżej 60 lat, ze znaczącym udziałem grupy pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Sposób podawania Doustnie. Kapsułki należy połykać w całości, bez rozgryzania i żucia, popijając szklanką wody. Produkt leczniczy przyjmuje się w trakcie posiłku. **PRZECIWWSKAZANIA** Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Udokumentowana nadwrażliwość na orzechy ziemne – ze względu na ryzyko krzyżowych reakcji alergicznych, jakie mogą wystąpić między soją a orzechami ziemnymi. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA** Nie należy stosować produktu leczniczego Piascledine u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie wiekowej. **INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI** Nie prowadzono badań interakcji produktu leczniczego Piascledine. Na podstawie profilu farmakodynamicznego substancji czynnych oraz biorąc pod uwagę doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego Piascledine do obrotu, nie należy spodziewać się klinicznie istotnych interakcji z innymi produktami leczniczymi. **WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ.** Płodność: Produkt leczniczy Piascledine nie wpływa na płodność. Ciąża: Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Piascledine u kobiet w ciąży. U zwierząt, którym podawano duże dawki Piascledine, stwierdzono objawy toksycznego wpływu na rozród. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Piascledine w okresie ciąży, ani u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznej antykoncepcji. Karmienie piersią Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Piascledine jest wydzielany do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i niemowląt. Produktu leczniczego Piascledine nie należy stosować w okresie karmienia piersią. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE** Profil bezpieczeństwa – podsumowanie Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Piascledine były zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunka (0,8% pacjentów), ból brzucha (0,8%), ból żołądka (0,5%). Niektóre działania niepożądane występowały niezmacznie częściej po stosowaniu Piascledine niż w grupie otrzymującej placebo: wysypka skórna (0,18 vs 0%), ból głowy (0,36 vs 0,25%) i nieprawidłowe zabarwienie moczu (0,36 vs 0%). W przypadku działań niepożądanych dotyczących pozostałych układów lub narządów nie odnotowano różnic w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Około 87% działań niepożądanych miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. W mniej niż 10% przypadków wystąpiła konieczność trwałego odstawienia produktu leczniczego z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Wydłużenie czasu leczenia do 36 miesięcy nie wpływało na zwiększenie częstości występowania reakcji niepożądanych ani stopnia ich nasilenia. Dane z raportów spontanicznych zgłaszanych po wprowadzeniu Piascledine do obrotu w połowie lat 70. potwierdzają, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia żołądka i jelit. Bardzo rzadko raportowano o zaburzeniach skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzeniach wątroby i dróg żółciowych. Wykaz działań niepożądanych Poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów stosujących produkt leczniczy Piascledine w badaniach klinicznych oraz pochodzące z raportów spontanicznych otrzymanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania te przedstawiono z uwzględnieniem narządów oraz częstości występowania, stosując następujące określenia: niezbyt często (≤1/1 000 do <1/100); bardzo rzadko (<1/10 000). Zaburzenia żołądka i jelit: niezbyt często - biegunka*, ból brzucha*, ból żołądka*, bardzo rzadko - nudności, wymioty; Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: bardzo rzadko - zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy (aminotransferaz, gamma-glutamylotranspeptydazy), zapalenie wątroby (w tym cytolityczne), żółtaczka; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: niezbyt często - wysypka*, bardzo rzadko - świąd, wypryski (lub) rumień; Zaburzenia układu nerwowego: niezbyt często - ból głowy*; Zaburzenia nerek i układu moczowego: niezbyt często - nieprawidłowości dotyczące moczu (ciemny kolor moczu)*, Zaburzenia mięśni szkieletowych i tkanki łącznej: bardzo rzadko - ból stawów; Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: bardzo rzadko – hipercholesterolemia. Powyższe dane pochodzą z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania Piascledine (*) i (lub) z raportów o działaniach niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W przypadku, gdy pochodzą one z obu źródeł, w tabeli uwzględniono jedynie działania o większej częstości występowania. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** LABORATOIRES EXPANSCIENCE 1 place des Saisons 92048 Paris La Défense Cedex, Francja **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 8118 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.12.1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.08.2014 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 01.09.2017.

PIASCL/reklama/08/2019