О.П. Борткевич, д.м.н., професор, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, Український ревматологічний центр, м. Київ

Ефективність Піаскледину 300 в лікуванні остеоартрозу: доведено в дослідженнях, підтверджено європейською практикою

Остеоартроз (ОА) – гетерогенна група захворювань різної етіології зі схожими біологічними, морфологічними, клінічними проявами і наслідками, в основі яких лежить ураження всіх компонентів суглоба, в першу чергу хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули, м'язів, які оточують суглоб.
ОА – форма ураження суглобів, яка найчастіше зустрічається. У США поширеність цього захворювання становить 12% (близько 30 млн населення). Для порівняння: на артеріальну гіпертензію страждають приблизно 20 млн осіб, на цукровий діабет – близько 5 млн населення. У країнах, де населення має високий дохід, поширеність ОА серед осіб у віці 45-59 років посідає 2-ге місце після ішемічної хвороби серця (ІХС) та цереброваскулярних захворювань. Літературні дані свідчать, що у світі стандартизована за віком поширеність ОА колінних суглобів становить 3,8%, кульшових суглобів – 0,85%, ці показники не зазнали змін упродовж 1990-2010 рр. ОА посідає 11-те місце у світі серед захворювань, що призводять до непрацездатності пацієнтів. На сьогодні ОА є найбільш часто діагностованим захворюванням у загальній практиці, у майбутньому очікується зростання кількості випадків за рахунок підвищення тривалості життя пацієнтів.
За наявності ОА погіршується якість життя, нерідко ускладнення цього захворювання призводить до інвалідизації пацієнта.

О.П. Борткевич

За результатами Фрамінгемського дослідження, на ОА суглобів кисті страждають 36,8% дорослого населення, серед них симптоми спостерігаються лише у 26% жінок та 13% чоловіків. Таким чином, клінічні симптоми ОА проявляються не у всіх пацієнтів із рентгенологічними ознаками захворювання. Чинники ризику структурних змін та проявів симптоматики захворювання можуть відрізнятися, що вказує на можливу профілактику ОА у безсимптомних пацієнтів.

Незважаючи на значну релевантність ОА, патогенез захворювання не до кінця зрозумілий, його продовжують вивчати. ОА – багатофакторна нозологія, до її предикторів відносяться вік, стать, спадкова схильність, надмірна маса тіла. Деякі науковці розглядають ОА як незалежний фактор ризику розвитку атеросклерозу та ставлять питання про можливість віднесення ОА до однієї зі складових метаболічного синдрому.

Клінічні прояви ОА характеризуються больовим синдромом, що збільшується після фізичного навантаження, нетривалою ранковою скутістю. Рентгенологічні ознаки включають звуження суглобової щілини, остеофітоз, субхондральний склероз та утворення кіст.

ОА – це насамперед хвороба суглобового хряща, однак патологічний процес уражує також субхондральну кістку, зв'язки, капсулу, синовіальну мембрану та periартикулярні м'язи. Важливу роль у патогенезі відіграють запальні цитокіни, хемокіни, адипокіни, епігенетичні фактори. У спрощеному вигляді ІЛ-1 та фактор некрозу пухлини (ФНП) стимулюють синтез та секрецію багатьох протеаз та металопротеїназ (ММП). ІЛ-1 синтезується мононуклеарними клітинами у запаленому суглобі, підтримується аутокринною секрецією хондроцитів. До металопротеїназ, які надмірно продукуються у разі ОА, належать колагенази (MMP-1, 8, 13), агреканази (ADAM-TS4 та TS5), стромелізин-1 (MMP-3) і желатинази (MMP-2, -9). Запальні цитокіни гальмують синтез компонентів матриксу (агрекану та колагену II типу). Процес деградації хряща має непостійний характер, тобто організм намагається відновити хрящ навіть на останніх етапах захворювання. Протеолітичні процеси за наявності ОА викликають синтез хондроцитами таких факторів росту, як кістковий морфогенний протеїн-2, кістковий морфогенний протеїн-7, інсуліноподібний фактор росту 1, трансформуючий фактор ростуβ (TGFβ) та ін., які стимулюють синтез макромолекул матриксу і пригнічують продукцію катаболічних ферментів. Саме внаслідок деградації компонентів суглоба можна визначати біомаркери ОА. Однак недоліки цих маркерів, до яких належать варіабельність, перехресність із компонентами сполучної тканини інших локалізацій, слабка кореляція між маркерами крові, синовіальної рідини та сечі, не завжди дозволяють простежити асоціацію між концентрацією білків/продуктів їх деградації та деструкцією суглоба.

Сучасне лікування ОА спрямоване на зменшення больового синдрому та покращення функціональних порушень. Лікарські засоби, що використовуються для терапії ОА, поділяються на симптом-модифікуючі (аналгетики та нестероїдні протизапальні препарати – НПЗП) та структурно-модифікуючі препарати. Останні називають також SYSADOA (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), вони не лише уповільнюють прогресування захворювання, але й активно впливають на основні прояви – запалення та больовий синдром, покращення функціонального стану, тобто їм притаманний також симптом-модифікуючий ефект. До препаратів цієї групи належить **Піаскледин**, який має доведену клінічну ефективність та потенційні хондропротекторні властивості.

Дослідження та розробка препарату були розпочаті в 1950-х р. професором Henri Thiers, який продемонстрував важливу роль неомилювальних олій в медицині. Експериментально було доведено успішне лікування захворювань шкіри та хряща. Олії авокадо та сої визначено як речовини, що активують епідерміс, мукозний та колагеновий шари шкіри та кістки. Окрім цього, показано аналгетичний ефект у хворих на коксартроз та гонартроз, можливий вплив на сповільнення захворювання.

Існуючі дані вказують, що поєднане застосування неомилювальних сполук олій авокадо та сої (НСАС) викликає виражене інгібування утворення цитокінів у порівнянні з ізольованим їх застосуванням, а ступінь інгібування залежить від співвідношення цих інгредієнтів. Інкубація препаратів з різним співвідношенням компонентів – 1:2 (A1S2), 2:1 (A2S1) і 2:2 (A2S2) з культурою людських хондроцитів протягом 72 год за наявності чи відсутності ІЛ-1β показала, що НСАС у пропорціях 1:2 та 2:2 викликали достовірне зниження активності стромелізину ($p<0,5$) і експресії ІЛ-6 та ІЛ-8 в культурі клітин. Таким чином, НСАС частково анулюють ефект ІЛ-1 на хондроцити та руйнівну дію ІЛ-1β на хрящ.

Піаскледин є оригінальним французьким препаратом класу SYSADOA, до складу якого входять фітостероли та жирні кислоти, які отримують внаслідок гідролізу олій авокадо та соєвих бобів методом молекулярної дистиляції в пропорції 1:2 (Піаскледин (ASU), Laboratories Expanscience, Франція). Піаскледин як інгібітор ІЛ-1 проявляє опосередкований колагенолітичний ефект на хондроцити та синовіоцити. Препарат сприяє зниженню синтезу колагенази, стромелізину, ІЛ-6 та ІЛ-8, а також простагландину Е2, тобто тих біологічних речовин, що беруть активну участь у розвитку запалення при ОА.

Крім того, Піаскледин підвищує експресію $TGFβ_1$ і $β_2$, а також інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1). Трансформуючі фактори росту синтезуються багатьма клітинами організму, включаючи хондроцити та остеобласти. Вони мають анаболічний ефект, є стимуляторами синтезу макромолекул міжклітинної речовини суглобового хряща та блокаторами їх деградації. Дія PAI-1 направлена на пригнічення продукції активатора плазміногену, який є активатором плазмінового каскаду та бере участь у пошкодженні хряща внаслідок прямого впливу – шляхом деградації протеогліканів, а також опосередковано – через стимуляцію металопротеїназ.

Результати багатьох досліджень in vivo підтвердили дані досліджень in vitro та показали, що НСАС підвищують рівень стимуляторів тканинної продукції і можуть мати хондропротекторний ефект у разі індукованого ОА. В експерименті на тваринах (кроликах) було продемонстровано, що НСАС характеризуються превентивною дією на розвиток посттравматичного ОА. Altinen та співавт. виявили, що концентрації $TGFβ_1$ і $β_2$ в синовіальній рідині колінних суглобів собак достовірно підвищувалися в групах незалежно від дозування НСАС. $TGFβ_1$ досягав максимальних рівнів у кінці другого місяця та знижувався після третього місяця, у той час як концентрація $TGFβ_2$ залишалась значно підвищеною в кінці третього місяця. В іншому дослідженні in vivo, проведеному на собаках з індукованим ОА колінного суглоба, перша група отримувала протягом 8 тижнів перорально НСАС у дозі 10 мг/кг, друга – плацебо. Дослідження продемонструвало, що лікування НСАС може зменшити розвиток ранніх пошкоджень хряща та кістки при остеоартрозі. Ефект, вірогідно, проявляється шляхом зменшення синтезу iNOS та MMP-13, які є ключовими медіаторами структурних змін за наявності ОА. Гістологічне дослідження також підтвердило, що тяжкість ушкодження хрящової тканини у собак, які отримували ASU, була достовірно нижчою.

Доказова база ефективності та безпечності застосування Піаскледину базується на клінічних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях та метааналізі (2008 р.), тобто має рівень доказів 1А.

Так, у 1997 р. F. Blotman та співавт. опублікували результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого клінічного дослідження (РКД). У нього були включені 164 пацієнти з коксартрозом та гонартрозом із наявністю хронічного болю протягом 3 міс до початку дослідження, рівнем болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) ≥25 мм, за LFI ≥4. Прийом знеболювальних препаратів, а також всіх інших повільнодіючих засобів для лікування ОА був заборонений протягом усього дослідження (за виключенням деяких попередньо визначених випадків). Основним критерієм оцінки ефективності лікування була необхідність прийому НПЗП: в інтервалі між 60-м і 90-м днями терапії вона була достовірно нижчою у групі Піаскледину (43,4 проти 69,7% в групі плацебо; $p<0,001$). Крім того, достовірно нижчою в групі Піаскледину була кумулятивна доза НПЗП ($p<0,01$).

Через рік Maheu і співавт. опублікували результати іншого РКД тривалістю 8 міс (6 міс активної терапії, 2 міс – оцінка післядії препарату). За всіма основними показниками ефективність Піаскледину була вищою, ніж плацебо. Ефект відзначено з 2-го місяця прийому препарату. Середня вираженість болю до кінця лікування в основній групі знизилася з 56,1±1,6 до 35,3±2,3 мм за ВАШ; $p=0,003$, а в групі порівняння з 56,1±1,8 до 45,7±2,6 мм (рис. 1). Відзначено також достовірне покращення функціонального стану суглобів і зменшення індексу Лекена (-2,1±0,5; $p<0,001$) у порівнянні з групою плацебо. Потреба в НПЗП у період лікування була нижчою в основній групі та становила 48 проти 63% в групі плацебо ($p=0,054$). Особливої уваги заслуговує проведена в цьому дослідженні оцінка потреби в НПЗП через 2 міс після припинення прийому Піаскледину і плацебо – 40,5 і 56,4% відповідно ($p<0,05$). Це дослідження підтвердило клінічно значущу перевагу Піаскледину над плацебо протягом усього періоду терапії. Таким чином, препарат має стійкий ефект навіть після закінчення курсу лікування (ще як мінімум протягом 2 міс). Піаскледин продемонстрував симптоматичну ефективність по відношенню до болю, функціональних індексів під час лікування ОА колінних та кульшових суглобів.

Рис. 1. Піаскледин зменшує біль у суглобах більше ніж на 50%

У 3-місячному багатоцентровому РКД, проведеному Appelboom і співавт., оцінювали ефективність і безпечність призначення різних доз Піаскледину (300 і 600 мг/добу) у 260 пацієнтів із гонартрозом. Результати дослідження показали, що ефективність цього перпарату в дозах 300 і 600 мг/добу була значно вищою, ніж плацебо, у всіх контрольних точках, різниці щодо ефективності між двома дозуваннями не спостерігалося. Крім того, у 71% хворих, що приймали Піаскледин, була можливість зменшити дозу НПЗП більше ніж в 2 рази, тоді як в групі плацебо такий ефект був досягнутий тільки у 36% пацієнтів.

Продовження на стор. 12.

ZU_Kardio5-2014new.qxd 04.12.2014 12:37 Page 12

О.П. Борткевич, д.м.н., професор, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, Український ревматологічний центр, м. Київ

Ефективність Піаскледину 300 в лікуванні остеоартрозу: доведено в дослідженнях, підтверджено європейською практикою

Продовження. Початок на стор. 3.

Структурно-модифікуючий ефект Піаскледину продемонстровано в роботі Lequesne та співавт. У цьому дворічному РКД оцінювали вплив Піаскледину на прогресування звуження суглобової щілини у 163 пацієнтів із клінічно і рентгенологічно вираженим коксартрозом. У кінці дослідження зменшення розмірів суглобової щілини визначалося в обох групах. Post-hoc-аналіз встановив, що використання Піаскледину достовірно сповільнювало прогресування звуження суглобової щілини в порівнянні з плацебо у підгрупі пацієнтів із вираженим звуженням суглобової щілини (рис. 2). Продемонстровано, що звуження суглобової щілини у найбільш тяжких хворих на коксартроз (початкова ширина ≤2,45 мм) через 2 роки лікування було достовірно меншим в основній групі у порівнянні з таким показником у групі плацебо (-0,43 і -0,86 мм відповідно; p<0,01), що підтверджує структурно-модифікуючий ефект Піаскледину.

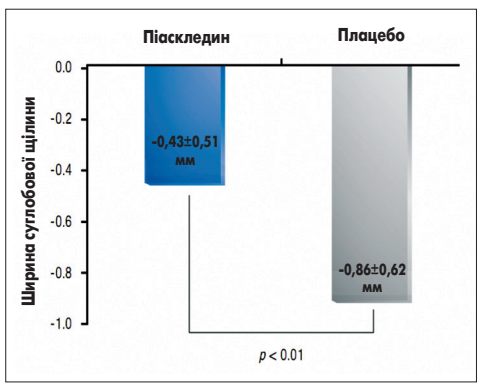

Рис. 2. Піаскледин достовірно сповільнює прогресування остеоартрозу

У великому дослідженні тривалістю 6 міс, у яке було включено 364 хворих на ОА колінних суглобів (Pavelka et al.), порівнювались ефективність і безпечність Піаскледину у дозі 300 мг/добу та хондроїтинсульфату у дозі 400 мг 3 р/добу. При аналізі не виявлено статистично достовірної різниці ефективності між групами лікування. У понад 80% учасників обох груп загальна ефективність препаратів оцінювалась пацієнтами на «відмінно» та «добре». Обидва лікарські засоби були безпечними та мали добру переносимість. Препарати показали подібні результати щодо впливу на біль та функціональний стан уражених суглобів. У середині та в кінці дослідження у хворих обох груп функціональні індекси WOMAC і Лекена зменшилися приблизно на 50%, а протягом наступних 2 міс спостереження ці показники продовжували знижуватися, демонструючи наявність ефекту післядії. Слід зазначити, що однократний прийом Піаскледину виявився більш зручним для усіх хворих і значно підвищував комплаєнс.

У 2013 р. Maheu і співавт. показали результати дослідження ERADIAS, яке ще раз продемонструвало **структурно-модифікуючу дію Піаскледину** у 345 хворих коксартрозом. У дослідження були включені пацієнти із симптоматичним коксартрозом (болісність протягом 1 року, за індексом Lequesne – від 3 до 10 балів) та мінімальним розміром суглобової щілини 1-4 мм на рентгенограмі кульшового суглоба. Пацієнти були стратифіковані за тяжкістю коксартрозу (ширина суглобової щілини <2,5 або >2,5 мм) і рандомізовані на 2 групи, одна з яких (166 хворих) отримувала 300 мг Піаскледину, а інша (179 хворих) – плацебо протягом 3 років. Рентгенографію уражених суглобів (пряма та коса проекції) проводили щорічно. Незважаючи на те що розміри суглобової щілини між групами достовірно не відрізнялись (-0,638 та -0,672 мм; p=0,72 – у групах прийому Піаскледину і плацебо відповідно), при лікуванні Піаскледином відзначалось статистично достовірне зменшення прогресування ОА на 20% порівняно з групою плацебо.

Метааналіз 4 РКД HCAC включив 664 пацієнти (з коксартрозом 41,4% і гонартрозом 58,6%), з яких 336 хворих отримували Піаскледин у дозі 300 мг/добу і 328 учасників плацебо. Середня тривалість прийому препарату складала 6 міс. Піаскледин у порівнянні з плацебо мав більший вплив на больовий синдром (середнє зменшення болю за ВАШ становило при гонартрозі 10,7% і при коксартрозі 11,3%; p=0,04) і на функціональний індекс Лекена (p=0,0003). Кількість побічних ефектів при прийомі Піаскледину у всіх дослідженнях була співставна з такою при прийомі плацебо (рис. 3).

Високу безпечність використання Піаскледину відзначено у всіх клінічних дослідженнях, у яких не було зареєстровано будь-яких значущих побічних ефектів або випадків передозування препарату під час тривалого його прийому. Важливим аспектом безпеки є відсутність значимих взаємодій Піаскледину з відомими лікарськими засобами, особливо це важливо для застосування препарату у хворих на ОА літнього віку, які мають кілька коморбідностей та отримують супутню терапію.

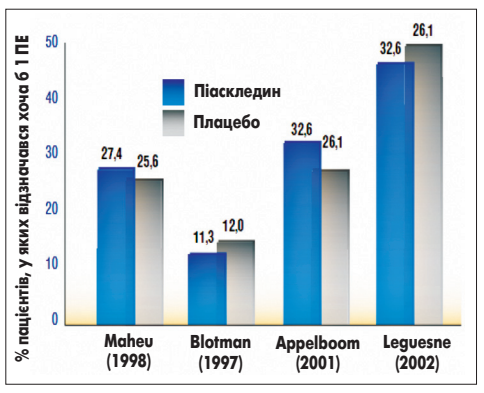

Рис. 3. Переносимість Піаскледину у порівнянні з плацебо

Піаскледин (ASU) – європейський оригінальний препарат, що має у складі унікальні інгредієнти – комплекс неомилювальних фітостеролів і жирних кислот, які діють на основні ланки порушень метаболізму хряща за наявності ОА. Піаскледин має доведену ефективність щодо зменшення симптомів ОА, сповільнює прогресування цього захворювання.

Препарат застосовується понад 20 років у багатьох європейських країнах. Зокрема, у Франції він лідирує серед призначень стосовно всіх препаратів класу SYSADOA та підлягає реімбурсації з боку держави. Піаскледин внесено в рекомендації EULAR щодо лікування ОА з 2003 р., а в рекомендації Всесвітньої організації з дослідження остеоартрозу (OARSI – OsteoArthritis Research Society International) – з 2010 р., крім того, він наявний в останніх рекомендаціях 2014 р.

Особливий механізм дії Піаскледину 300, достовірна висока ефективність, багаторічний досвід застосування, відсутність аналогів в Україні та Європі, а також зручність прийому (1 капсула на добу) і хороша переносимість дозволяють рекомендувати цей препарат для лікування ОА як ефективний засіб, що має симптом-модифікуючі та структурно-модифікуючі властивості.

Для отримання максимального ефекту Піаскледин застосовується протягом 3-6 міс по 1 капсулі на добу до або під час їди.

Список літератури знаходиться в редакції.

Анкета читателя

Здоров'я України

Нам важно знать ваше мнение!

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город. .....

село. .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. .....

раб. .....

моб. .....

E-mail: .....

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на влючение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись _____

Понравился ли вам тематический номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. .....

2. .....

3. .....

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах? .....

.....

.....

.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»? .....

На какую тему? .....

.....

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации? .....

.....