

Піаскледин: нові концепції лікування остеоартриту

За прогнозами оцінками, до 2023 р. приблизно 20% населення Західної Європи та Північної Америки страждатимуть на дегенеративне захворювання суглобів, широко відоме як остеоартрит (ОА). Тож слід очікувати, що зазначений недуг залишиться значним економічним тягарем для систем охорони здоров'я та медичних установ у всьому світі. Вочевидь, наявна ситуація актуалізує питання пошуку ефективних лікарських засобів не тільки симптоматичної терапії, але й таких, що мають хондропротекторні властивості та здатні чинити вплив на хондрогенез.

Сучасні підходи до лікування ОА

На даний час близько 200 захворювань суглобів характеризуються терміном «остеоартрит», при якому найчастіше уражаються стегна, коліна, кисті рук і хребет. ОА вважається основною причиною болю в суглобах та інвалідності серед осіб похилого віку (Buhmann et al., 2020). Під час розвитку ОА прозапальні цитокіни являють собою одну з основних причин, що стимулюють вироблення медіаторів запалення та, отже, ферментів, які руйнують матрикс хряща суглобів. При цьому ОА є складним захворюванням для лікарів через обмеження здатності суглобового хряща відновлюватися.

Дотепер лікування ОА було зосереджене на протизапальній терапії з переважним використанням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для полегшення болю, а також профілактичних заходів щодо поліпшення способу життя пацієнтів, як-то контроль ваги, фізичні вправи, рекомендації з харчування. Водночас звичайні клінічні методи не впливають на регенерацію хряща, до того ж їхнє застосування може бути пов'язане з небажаними побічними ефектами. Отже, існує нагальна потреба в альтернативних, ефективніших регенеративних підходах для успіху тривалого лікування ОА.

Хрящова тканина належить до сімейства так званих брідитрофних сполучних тканин. Завдяки своєму унікальному макро-/мікроструктурному складу, високоорганізованій та високоспецифічній структурі, хрящова тканина являє собою серйозну проблему для дослідників, які мають на меті захистити та регенерувати її (Buhmann et al., 2020).

Як відомо, хондропротекторну дію можуть чинити такі речовини класу лікарських засобів SYSADOA (симптоматичних препаратів повільної дії для лікування ОА): хондроїтину сульфат, глюкозаміну сульфат або глюкозаміну гідрохлорид, гіалуронова кислота, глікозаміноглікани, а також деякі екстракційні препарати тваринної чи рослинної сировини.

Зокрема, дані доклінічних та клінічних досліджень підтвердили хондропротекторні, анаболічні та антикатаболічні властивості, а також знеболювальний ефект при ОА екстракту авокадо і соєвих бобів, відомого як неомильні сполуки олії авокадо/сої (ASU) (Sukhikh et al., 2020).

Піаскледин — оригінальний препарат ASU із доведеними ефективністю та безпекою

ASU — натуральний рослинний екстракт, що на одну третину складається з олії авокадо і на дві третини — з олії сої. Хоча механізм його дії ще остаточно не вивчений, відомо, що він володіє протизапальним потенціалом, запобігає дегенерації хрящів і суглобів, а також сприяє регенерації сполучної тканини.

ASU являє собою складну суміш багатьох сполук, включно з жиророзчинними вітамінами, стеринами, тритерпеновими спиртами і, ймовірно, фурановими жирними кислотами. Основними компонентами ASU є фітостерини (переважно β -ситостерин, кампестерин та стигмастерин), які швидко вбудовуються у клітини. Вміст стеролів у препаратах ASU вносить основний вклад у біологічну активність

суглобових хондроцитів. Деякі дослідження показали, що фітостерини та ізофлавоїни (наприклад, дайджейн, геністин і гліцетин), які наявні в екстракті ASU, відіграють важливу роль у пригніченні розвитку ОА та ревматоїдного артрити (Eser et al., 2001; Hashemibeni et al., 2019).

Що стосується неомильних екстрактів, вони містять речовини, характерні для екстрактів насіння сої та авокадо, які покращують метаболізм сполучної тканини. Екстракт авокадо стимулює ферменти, пов'язані зі строю, тоді як екстракт соєвих бобів істотно стимулює лізосомальні ферменти із кислим рН і, меншою мірою, деякі нейтральні лізосомальні протеази (Cho et al., 2003). Отже, поєднання обох екстрактів, складових ASU, зумовлює синергічну дію. Загалом біологічні функції ASU можуть бути охарактеризовані зростанням кількості колагену в тканинах, тканинних ліпідів, врівноваженням пропорції екстрагованих компонентів відносно нерозчинних речовин, зі значним підвищенням тканинних протеаз, суттєвим збільшенням й активацією колагенази та лейцинепептидази сироватки (Hashemibeni et al., 2019).

Як відомо, компоненти ASU чинять протизапальну та проанаболічну дію на хондроцити та підсилюють хондропротекторні властивості, стимулюючи вироблення колагену типу II та хондротинсульфат-протеогліканів (CSPG) (Kabiri et al., 2012). На підставі експериментальних даних було рекомендовано використовувати екстракт ASU як потужний терапевтичний засіб при захворюваннях з артритичним компонентом (Maheu et al., 2014).

Найбільш широко використовуваним препаратом для лікування пацієнтів з ОА є Піаскледин, який містить суміші олій авокадо та сої неомілюваних сполук у дозі 300 мг, що відповідає 100 мг олії авокадо та 200 мг олії сої неомілюваних сполук (Henrotin et al., 2003).

Піаскледин — оригінальний французький лікарський засіб для усунення симптомів і уповільнення прогресування ОА з доведеними ефективністю і безпекою (Maheu et al., 1998; Christensen et al. 2008; Leblanc, 2017). Він володіє хондропротекторними та хондростимулювальними властивостями: захищає хрящ від руйнування і стимулює його відновлення (Henrotin et al., 2003; Altinel et al., 2007).

Піаскледин зменшує біль у суглобах, відновлює їхню рухливість та надає можливість повернутися до активного способу життя (Maheu, et al., 1998; Appelboom et al., 2001). Препарат також дозволяє скоротити тривалість приймання і дозу НПЗП, зменшити побічні ефекти, асоційовані з їхнім використанням, а також уповільнює прогресування захворювання, сприяє зменшенню інвалідизації та знижує ризик операцій щодо заміни суглоба (Appelboom et al., 2001; Christensen et al., 2008; Maheu et al., 2014; Sukhikh et al., 2020).

Піаскледин добре переноситься і рекомендований для застосування європейськими та міжнародними організаціями (EULAR, OARSI) для терапії ОА як препарат із належною доказовою базою (Mc Alindon, 2014; Rillo et al., 2016).

Можливості та доказова база ASU

Вплив на хондрогенез

Застосування екстракту ASU сприяє відновленню хрящової тканини при ОА, що зумовлено впливом на остеобласти субхондральної кістки (Henrotin et al., 2017).

В експериментальних випробуваннях доведено, що препарат чинить регенерувальну дію на хрящ шляхом стимуляції синтезу колагену в суглобових хондроцитах. Результати досліджень *in vitro* показали, що Піаскледин покращує синтез основних маркерів хондрогенезу, зокрема колагену II типу та агрекану, а також пригнічує вплив інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) на синтез колагенази за рахунок продукції трансформувального фактора росту TGF- β (Anvari et al., 2020). Тим самим препарат позитивно впливає на процеси відтворення суглобового хряща (Martin et al., 2000; Khanna et al., 2007).

Крім того, було виявлене дозозалежне стимулювання експресії маркерів синтезу хрящового матриксу, TGF- β_1 , TGF- β_2 та агрекану (Altinel et al., 2007). У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* показано, що ASU підвищує рівні TGF- β_1 і TGF- β_2 у синовіальній рідині коліна, що сприяє зменшенню ураження при ОА (Ernst, 2003).

Також продемонстровано, що приймання ASU на ранніх стадіях ОА в мишей стимулює вироблення лужної фосфатази, збільшує вміст кальцію у сироватці крові, кількість хондроцитів та, відповідно, товщину хряща (Fazelipour et al., 2012).

Структурний ефект ASU при ОА кульшового суглоба був вперше вивчений як первинний клінічний наслідок методологічних і статистичних стандартів Міжнародного товариства досліджень ОА (OARSI) та результат оцінки клінічних досліджень ревматоїдного артрити (OMERACT) у проспективному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому трирічному дослідженні ERADIAS. Загалом 399 пацієнтів віком 45–75 років із первинним ОА кульшового суглоба відповідно

до клінічних і рентгенологічних критеріїв ACR були рандомізовані у групи для застосування ASU (n=189) або плацебо (n=210) один раз на день протягом трьох років.

Через три роки терапії за допомогою ASU відносний ризик (BP) збільшення ширини суглобової щілини (>0,50 мм) у хворих знизився на 20% порівняно із плацебо (p=0,039) (рис. 1). Таким чином, трирічне лікування із застосуванням ASU у дозі 300 мг/добу знижує відсоток прогресії ширини суглобової щілини, що вказує на потенційний структурно-модифікувальний ефект при ОА тазостегнового суглоба (Maheu et al., 2013).

Хондропротекція

Сьогодні існують переконливі докази інгібувального впливу ASU на матриксну металопротеїназу (ММП) та стимуляцію синтезу TGF- β , який відіграє важливу роль у гомеостазі хрящової тканини. ASU пригнічує запальні та катаболічні медіатори, запобігає руйнуванню хряща, зокрема пригнічує вироблення цитокінів, хемокінів, простагладинів PGE2, оксиду азоту (NO) та ММП. У клітинах суглобового хряща людини, стимульованих у культурах з ІЛ-1 β , ASU пригнічує ІЛ-6, ІЛ-8, PGE2 і NO, що підкреслює його потенціал стосовно ослаблення дегенеративних ефектів ІЛ-1 β на хрящ (Henrotin et al., 1998). ASU стимулює і відновлює продукцію глікозаміногліканів навіть після обробки ІЛ-1 β , знижує продукцію ММП-3 (яка бере участь у деградації суглобового хряща), стимулює тканинний інгібітор продукції металопротеїнази-1 (Anvari et al., 2020).

У дослідженні *in vivo* було показано, що застосування ASU демонструє значну симптоматичну ефективність порівняно із плацебо при лікуванні ОА, яка спостерігалася із другого місяця терапії, при цьому стійкий ефект зберігався після закінчення терапії (Altinel et al., 2007). Комбіноване лікування ASU з α -ліпоїдною кислотою значно пригнічувало дегенеративні сигнальні шляхи у хондроцитах коней *in vitro*, що зумовлювало суттєві протизапальні та хондропротекторні ефекти порівняно з контролем (Fronzo et al., 2018).

Комп'ютерний гістоморфометричний аналіз перорального введення ASU на моделі ОА в овечі *in vivo* засвідчив вищі рівні протеогліканів, більшу кількість некальцинованих хрящів та значне зменшення склерозу субхондральної кістки порівняно з контрольними групами (Coke et al., 2000).

Також було показано, що додавання ASU зменшує розвиток ранніх уражень хряща і субхондральних кісток при ОА на моделі собак із дефектами передньої хрестоподібної зв'язки. Цей ефект, вочевидь, опосередкований інгібуванням індукційної NO-синтази та ММП-13, які є ключовими медіаторами структурних змін, що відбуваються при ОА (Boileau et al. 2009).

Піаскледин у клінічних дослідженнях

Ефективність та безпеку Піаскледину вивчено у чисельних клінічних випробуваннях. Метааналіз п'яти проспективних багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, проведених Кокранівським фондом, включав 521 хворого, що отримували Піаскледин у дозі 300 мг/добу, а також 529 — групи плацебо. Піаскледин впевнено продемонстрував достовірне зменшення інтенсивності болю та покращення фізичних функцій на тлі сприятливої переносимості (Camegon et al., 2014).

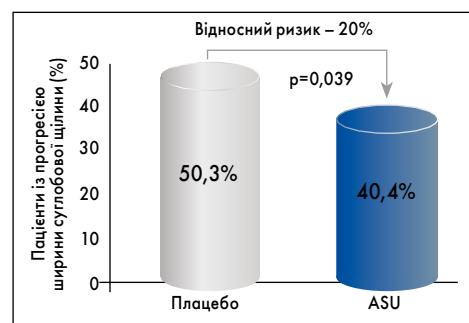


Рис. 1. Вплив ASU на прогресію ширини суглобової щілини

Примітка: Адаптовано за Maheu et al., 2013.

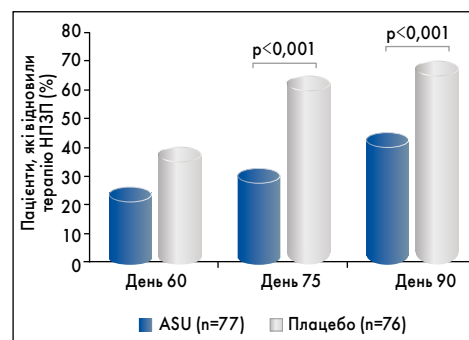


Рис. 2. Відновлення терапії НПЗП у групах ASU та плацебо

Результати тримісячного клінічного дослідження показали, що щоденне застосування препарату значно знижує больовий синдром за функціональним індексом Лекена та, відповідно, необхідність приймати НПЗП. Було продемонстровано ефективність використання 300 мг Піаскледину протягом шести місяців один раз на добу, який був настільки ж ефективний, як хондроїтину сульфат у дозі 400 мг тричі на день при феморо-тибіальному гонартрозі. Первинним критерієм ефективності була зміна індексу виразності ОА Університетів Західного Онтаріо та МакМастера (WOMAC) від початку дослідження до кінця лікування. Вторинними критеріями були зміни індексу Лекена, біль при активному русі та у стані спокою, а також загальна оцінка ефективності.

ASU у дозі 300 мг/добу отримували 183 пацієнти, хондроїтину сульфат тричі на день – 178. Наприкінці терапії індекс WOMAC знизився в обох групах приблизно на 50%. Загальну ефективність було оцінено як «відмінну» та «сприятливу» у понад 80% пацієнтів двох груп. Обидва препарати виявилися безпечними та добре переносилися. Загалом лікування Піаскледином у дозі 300 мг/добу та хондроїтином сульфатом тричі на день не виявило різниці щодо ефективності та аспектів безпеки. Таким чином, дослідники дійшли висновку, що застосування Піаскледину один раз на день сприяє кращому дотриманню рутинної терапії (Pavelka et al., 2010).

Інше дослідження включало 60 осіб з ОА колінного суглоба. Пацієнти приймали ASU (300 мг/добу) або диклофенак (25 мг тричі на день) протягом восьми тижнів. Результати оцінювали за допомогою індексу WOMAC. Було показано, що ASU може бути перспективною заміною НПЗП завдяки кращій оцінці WOMAC та дотриманню хворими режиму лікування (Sukhikh et al., 2020).

У рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження було включено 163 пацієнти (середній вік – 63 роки) з діагнозом ОА протягом принаймні півроку та регулярним болем, що потребував приймання НПЗП. Хворі отримували Піаскледин у дозі 300 мг/добу або плацебо на тлі застосування НПЗП.

Пацієнти, які приймали Піаскледин, із набагато меншою ймовірністю наприкінці випробування відновили лікування НПЗП порівняно з тими, хто отримував плацебо: 43,4 та 69,7% відповідно (рис. 2). Крім того, хворі групи Піаскледину проводили більше часу без НПЗП вже у другій половині дослідження. Також пацієнти, які отримували Піаскледин, мали кращі функціональні бали й оцінювали ефективність свого лікування як «добре» або «дуже добре». Важливо відзначити, що препарат характеризувався дуже сприятливою переносимістю, а частота побічних ефектів була такою, як при використанні плацебо (Blotman et al., 1997).

Інжиніринг суглобової тканини: можливості ASU

Термін «тканинна інженерія» (ТІ) визначається як здатність реконструювати тканину ссавців як за структурою, так і функціями. Фактично, вельми широка область ТІ перетворилася на перспективну нову галузь сучасної медицини, спрямовану на реалізацію мрії людства про розвиток здатності реконструювати функціональні тканини.

За останні десятиліття сучасна медицина значно розширила можливості й досягла чималих успіхів щодо поліпшення підходів ТІ, зокрема хряща. Однак загальні підходи до лікування, такі як ендопротезування, імплантація автологічних хондроцитів тощо, пов'язані з багатьма труднощами та не виключають розвитку побічних ефектів.

Незважаючи на те що нові підходи до терапії, зокрема ТІ хрящової тканини з використанням мезенхімальних

стовбурових клітин (МСК), є перспективними, вони дороговартісні та не завжди приводять до регенерації суглобового хряща. Отже, існує потреба в нових, безпечних й ефективніших альтернативах, що сприятимуть регенерації суглобового хряща.

Тож для відповідного хондрогенезу МСК потребують адекватного стимулу за допомогою зовнішнього застосування факторів росту і цитокінів, таких як TGF-β, інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) та білок кісткового морфогенезу-6 (BMP-6).

При цьому, як і раніше, існує безліч обмежень у створенні адекватного клітинного мікросередовища: використовувати каркаси повинні бути біосумісними, нетоксичними, здатні біологічно руйнуватися, а також мати бажані механічні властивості. До того ж

застосовувані матеріали можуть бути вартісними і ще не до кінця протестованими. У спробі вдосконалити підходи ТІ для хрящової тканини і винайти нові, кращі, безпечні й дешевші альтернативи увагу було зосереджено на натуральних, нетоксичних та анаболічних активних природних компонентах, зокрема ASU (Buhmann et al., 2020).

У кількох випробуваннях вивчали підходи ТІ, в яких ASU об'єднували з біосумісними матеріалами або каркасами. Зокрема, у дослідженні МСК, отриманих із жирової тканини людини (hADSC) та посіяних на фібрин-альгінатні каркаси, було показано, що Піаскледин окремо або в комбінації з TGF-β, покращує проліферацію, виживаність і диференціацію hADSC (Hashemibeni et al., 2018).

Натомість у дослідженні з олією сої, в якому вивчали хондрогенний потенціал

диференціювання hADSC, не було виявлено суттєвих відмінностей порівняно з контрольною групою, стимульованою TGF-β₁ (Henrotin et al., 1998). Ці результати підкреслюють, що конкретний компонент ASU сам по собі може не мати великого хондрогенного потенціалу. Проте комбінація компонентів ASU здатна значно посилити їхній протизапальний ефект і, таким чином, стимулювати відповідне мікросередовище для адекватного хондрогенезу клітин-попередників, що приводить до репарації та регенерації ушкоджень хряща (Buhmann et al., 2020).

Таким чином, загалом результати досліджень *in vitro* та *in vivo* підкреслюють перспективну хондропротекторну та хондроіндуктивну роль ASU.

Підготувала **Олександра Демецька**



ПІАСКЛЕДИН® 300

Неомілювані сполуки олії авокадо і сої¹

ПОВЕРТАЄ ПАЦІЄНТІВ З ОА ДО АКТИВНОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ²

- Унікальний подвійний механізм дії^{3,4,5}
- Пролонгований ефект зберігається на протязі 2-х місяців після припинення терапії²
- Повертає до активного способу життя²



Р.П.МОЗ України №UA/131730101 від 30.11.2018

ЗРУЧНИЙ
ПРИЙОМ



1
капсула на добу
3 – 6 місяців¹



Лютий 2020

ПІАСКЛЕДИН® 300
300 мг неомілювані сполуки авокадо і сої



ХОНДРОПРОТЕКТОР З ПРОЛОНГОВАНИМ ЕФЕКТОМ²

Коротка характеристика препарату

Склад лікарського засобу:

олії авокадо неомілювані сполуки, олії сої неомілювані сполуки. **Форма випуску.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС M01A X26. **Показання для застосування.** Застосовується у ревматології для лікування дорослих: симптоматичне лікування остеоартриту колінних суглобів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Дослідження щодо застосування препарату за участю вагітних не проводились, тому застосовувати препарат під час вагітності не рекомендується. Відсутня інформація щодо застосування препарату під час годування груддю, тому слід утриматись від застосування препарату в цей період. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Не має відомого впливу на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. **Діти.** Застосовується лише дорослим. **Спосіб застосування та дози.** Застосовують дорослим внутрішньо 1 капсулу 1 раз на добу під час їжі, запиваючи однією склянкою води. Капсулу не слід розжовувати. Тривалість курсу лікування визначає лікар. **Передозування.** Застосування дози вищої, ніж призначена, може підвищити ризик гастроентерологічних розладів або розладів з боку печінки. В такому випадку необхідно негайно проконсультуватися з лікарем. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями є діарея, біль у верхньому відділі живота та нудота. Рідко (може виникати у 1 людини із 1000): гастроентерологічні розлади такі як запалення кишківника, блювання, сухість слизової оболонки рота, відрижка; сечокам'яна хвороба; зниження кількості тромбоцитів; підвищення кров'яного тиску. Крім того, можуть спостерігатися із невідомою частотою такі важкі порушення з боку печінки як ураження печінки або обструкція жовчаних шляхів, а також підвищення рівня ферментів печінки у крові (такі як трансаміназа, лужна фосфатаза, білірубін та гаммаглутамілтранспептидаза). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Необхідно попередити лікаря або фармацевта про одночасний прийом інших лікарських засобів. Піаскледин® 300 може впливати на антикоагулянти або піддаватися їх впливу. **Упаковка.** По 15 капсул у ПВХ/алюмінієвому блистері; по 1 блистеру у коробці з картону. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Інформація про лікарський засіб. Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.**

1. Інструкція для застосування лікарського засобу: Піаскледин®300.

2. Maheu E, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect. Arthritis Rheum 1998;41:81-91.

3. Altinel L, et al. Treatment with unsaponifiable extracts of avocado and soybean increases TGF-beta1 and TGF-beta2 levels in canine joint fluid. Tohoku J Exp Med 2007;211:181-6.

4. Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, Galera P, Guillou G, Pujol JP, et al. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor P1 and P2 in cultured articular chondrocytes. Arthritis Rheum 1999;42:148-56.

5. Henrotin YE, Sanchez C, Deberg MA, et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. J Rheumatol 2003; 30:1825-34.

LABORATOIRES EXPANSIENCE

1 place des Saisons –

92048 Paris La Défense Cedex – FRANCE

Tél. : +33 (0)1 43 34 60 00 – Fax : +33 (0)1 43 34 61 00

www.expanscience.com

Dileo
FARMA

044119, м. Київ,
вул. Ю. Ілленка, 83-д, оф.404.
тел.: (044) 538-01-26,
факс: (044) 538-01-27
dileo-farma.com.ua