

Symptomatická léčba osteoartrózy – přípravek Piascledine 300



PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D.

Ústav aplikované farmacie, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Souhrn

Vranová V. *Symptomatická léčba osteoartrózy – přípravek Piascledine 300*. Remedia 2020; 30: 17–21.

Osteoartróza (OA) je způsobena zejména zánětlivými změnami, na něž nasedají změny strukturální. Komplexní terapie OA zahrnuje nefarmakologická opatření a farmakologické postupy, léčiva pro terapii OA lze dělit na čistě symptomatická a strukturu modifikující. K léčivům modifikujícím strukturu patří i komplexní směs nezmýdelnitých frakcí avokádového a sójového oleje (Avocado and Soybean Unsaponifiables, ASU), v České republice pod obchodním názvem Piascledine 300. Mechanismus účinku ASU není plně znám, roli pravděpodobně hrají fytoosteroly (tj. β -sitosterol, campesterol a stigmasterol) a izoflavony (tj. daidzein, genistein a glycitein), které mají protizánětlivý efekt, a to mimo jiné v důsledku inhibice metabolismu kyseliny arachidonové cestou cyklooxygenázy i lipoxygenázy. Komplex ASU dále zvyšuje produkci kolagenu chondrocyty a potlačuje destruktivní působení NO-syntázy a metaloproteináz 3 a 13 na chondrocyty. Směs ASU tak prokazatelně příznivě zasahuje do anabolismu extracelulární matrix (zejména na úrovni kolagenu typu II a hlavního proteoglykanu extracelulární matrix – agrekanu) a zároveň redukuje katabolismus extracelulární matrix vlivem inhibice metaloproteináz.

Klíčová slova: ASU – osteoartróza – avokádový a sójový olej.

Summary

Vranova V. *Symptomatic treatment of osteoarthritis – Piascledine 300*. Remedia 2020; 30: 17–21.

Osteoarthritis (OA) is caused by inflammatory changes that are followed by structural changes. Complex therapy of OA includes non-pharmacological and pharmacological approaches. The medicinal products for treatment can be divided into symptomatic and structure-modifying. A complex mixture of unsaponifiable fractions of avocado and soybean oil (Avocado and Soybean Unsaponifiables, ASU) is a part of structure-modifying medical products, marketed as Piascledine 300 in the Czech Republic. The mechanism of action of ASU is not entirely known; phytoosterols (i.e., β -sitosterol, campesterol and stigmasterol) and isoflavones (i.e., daidzein, genistein and glycitein) with anti-inflammatory effect play a role, also as a result of the inhibition of arachidonic acid metabolism through cyclooxygenase and lipoxygenase. Furthermore, ASU complex increases the production of collagen by chondrocytes and limits the destructive properties of NO-synthase and metalloproteinase 3 and 13 on chondrocytes. Evidently, ASU mixture favourably influences the anabolism of extracellular matrix (especially on the level of collagen II and the main proteoglykan of extracellular matrix – aggrecan). At the same time, it reduces the catabolism of extracellular matrix by inhibiting metalloproteinases.

Key words: ASU – osteoarthritis – avocado and soybean oil.

Osteoartróza (OA) představuje heterogenní skupinu degenerativních kloubních onemocnění s obdobným klinickým a morfologickým obrazem, jde o nejčastější kloubní onemocnění. Osteoartróza je v podstatě proces postupné degenerativní přestavby kloubní chrupavky s následnými změnami přilehlých měkkých tkání i subchondrální kosti. Kvalita kloubní chrupavky se postupně zhoršuje, chrupavka posléze není schopna kompenzovat mechanickou zátěž a finálně dochází k selhání kloubu jako celku [1].

Převažující složkou chrupavky je extracelulární matrix vytvářená chondrocyty, chrupavčitý povrch je krytý směsí povrchových molekul, které zajišťují tribologické vlastnosti kloubu. Mezibuněčná hmota (extracelulární matrix) se skládá z vody, kolagenních vláken a amorfní složky tvořené glykosaminoglykany (kyselina hyaluronová, chondroitin sulfát, keratan sulfát), dále proteoglykany a strukturálními glykoproteiny. Proteoglykany společně s kyselinou hyaluronovou tvoří agregáty (agregkan), které jsou schopny vázat velké množství vody a chrupavce poskytují charakteristickou pružnost, hladkost a klouzavost [2].

Při OA dochází k degenerativním změnám chrupavky vlivem porušených metabolických pochodů, uplatňuje se rovněž zánět, na nějž nasedají změny strukturální. V důsledku OA dochází k úbytku a kvalitativním změnám proteoglykanů, mění se rovněž kvalita kolagenu (vedle majoritního kolagenu typu II vznikají i kolageny minoritní, např. kolagen typu I a další), zvyšuje se aktivita proteolytických enzymů, které se účastní odbourávání kolagenu a agrekanu. Snížení obsahu

proteoglykanů vede ke zvýšení aktivity chondrocytů, ty proliferují a snaží se zvýšením syntetické aktivity kompenzovat úbytek; takto vytvořený agrekan však nedosahuje stejné kvality jako za fyziologických podmínek. Chrupavka ztrácí pružnost a pevnost a začne se rozvláknovat, delaminovat a podléhat mechanickým vlivům. Reaktivní změny subchondrální kosti (hyperemie, kostní hypertenze, později sklerotizace, ev. destrukce kosti), kloubního pouzdra (synovitida, distenze pouzdra při přítomnosti výpotku) a synoviální tekutiny (snížení viskozity, hydrops) vedou k typickým symptomům OA (bolest, ztuhlost) [1].

Terapie osteoartrózy

Komplexní terapie OA zahrnuje nefarmakologická opatření (edukace, úprava životosprávy, pravidelné cvičení a fyzioterapie, opěrné a asistenční pomůcky apod.) a farmakologické postupy [3]. Léčiva pro OA lze dělit na symptomatická a strukturu modifikující. Symptomatické léky s krátkodobým efektem (analgetika, nesteroidní antirevmatika – NSAID) snižují bolest i zlepšují funkci, obvykle však nezpomalují progresi onemocnění; dlouhodobá léčba těmito léčivy může

PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D.

Ústav aplikované farmacie, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
Palackého tř. 1946/1, 612 42 Brno
e-mail: vranavi@seznam.cz

být spojena se závažnými nežádoucími účinky, jako je gastrotoxická, nefrotoxická u NSAID, chronická zácpa a vznik závislosti u opioidních analgetik.

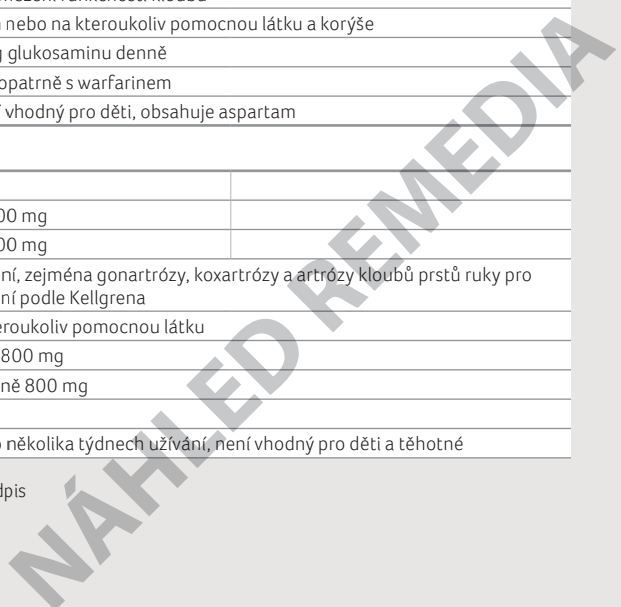
Pomalou působící symptomatické léky používané při OA (symptomatic slow-acting drugs for OA, SYSADOA) působí prostřednictvím specifického zásahu do narušeného metabolismu chrupavky, stimulují produkci kolagenu, proteoglykanů nebo kyseliny hyaluronové a inhibují aktivitu proteolytických enzymů. Efekt těchto léčiv je pozvolný a nastupuje v průběhu 2–6 týdnů, symptomatický efekt přetrvává nejméně dva měsíce po ukončení terapie (tzv. carry over effect), což umožňuje intermitentní podávání v 1–2 léčebných sériích ročně. Mezi léčiva, která splňují tyto požadavky, patří v současné době glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, diacerein, extrakt z avokáda a sójových bobů (ASU) a kyselina hyaluronová a její deriváty (tab. 1).

Glukosamin sulfát/chlorid a chondroitin sulfát jsou všeobecně známé – zejména díky masivní propagaci výrobců doplňků stravy, kteří ve svých produktech tyto látky také používají; ostatní léčiva tak populární nejsou. Zatímco glukosamin sulfát/chlorid a chondroitin sulfát využívají skutečnosti, že tyto aminocukry jsou základním substrátem pro syntézu dalších monosacharidů obsažených v proteoglykanech a samy jsou součástí mezibuněčné hmoty chrupavky, mechanismus účinku ostatních léčiv je jiný. Diacerein je rostlinný přípravek (extrakt z rebarbory), který má protizánětlivý efekt spočívající v inhibici prozánětlivých cytokinů (interleukinu 1 beta a tumor nekrotizujícího faktoru alfa, TNF α). Jeho užívání komplikuje velmi častý výskyt nežádoucích účinků, a to průjmů. Silný protizánětlivý účinek má i výtažek z avokáda a sóji (ASU).

TAB. 1 Přehled perorálních pomalu působících léků na osteoartrózu (SYSADOA)

avokádový a sójový olej – nezmýdelnitelná složka			
obchodní název	Piascledine 300		
režim výdeje	Rx		
indikace	Symptomatická terapie osteoartrózy kolene nebo kyčle		
kontraindikace	Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku (přípravek obsahuje sójový olej, a je tedy nevhodný pro pacienty alergické na sóju nebo arašidy), věk do 12 let		
dávkování	Doporučená dávka je 300 mg denně Doporučená délka terapie je 3 měsíce, účinek léčby přetrvává po dobu 2 měsíců		
interakce	Nejsou dosud známy		
klíčové informace	Užívat během jídla. Tvrdé tobolky se polykají celé a doporučuje se zapít je dostatečným množstvím vody		
diacerein			
obchodní název	Artrodar		
režim výdeje	Rx		
indikace	K léčbě příznaků u pacientů s osteoartrózou kyčle nebo kolene; se zpožděným účinkem. Léčba diacereinem se nedoporučuje u pacientů s rychle progresující osteoartrózou kyčle, neboť mohou na léčbu diacereinem reagovat v menší míře		
kontraindikace	Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku nebo na antrachinonové deriváty, zánětlivé onemocnění střev, onemocnění jater. Diacerein se nedoporučuje u pacientů starších 65 let, u dětí a dospívajících		
dávkování	2× denně 50 mg; účinky se dostávají po 2–4 týdnech léčby, ke zlepšení klinického stavu dochází za 4–6 týdnů		
interakce	Nesmí se užívat s léčivými, která ovlivňují rychlost střevní pasáže, a s přípravky ovlivňujícími kvalitu střevního obsahu (např. větší množství vlákniny). Antacida s obsahem aluminia, magnezia a kalcia mohou snížit absorpci diacereinu ze zažívacího traktu, proto se doporučuje minimálně dvouhodinový odstup. Je nutná opatrnost při současném podávání diuretik a/nebo srdečních glykosidů		
klíčové informace	Léčivý přípravek se užívá s jídlem, jedna tobolka se snídání a druhá s večerí. Tobolka se musí spolknout celá, neotevřená a zapije se sklenicí vody		
glukosamin			
		glukosamin sulfát	glukosamin hydrochlorid
režim výdeje, obchodní názvy	Rx	DONA	FLEXOVE
	OTC	BAYFLEX 1178 mg, PRUBEVEN 750 mg	
indikace	Léčba symptomů osteoartrózy, tj. bolesti a omezení funkčnosti kloubů		
kontraindikace	Hypersenzitivita na léčivou látku glukosamin nebo na kteroukoliv pomocnou látku a koryše		
dávkování	1 500 mg glukosamin sulfátu nebo 1 178 mg glukosaminu denně		
interakce	Studie lékových interakcí nebyly prováděny, opatrně s warfarinem		
klíčové informace	Dávkování, užívání minimálně 3 měsíce, není vhodný pro děti, obsahuje aspartam		
chondroitin			
obchodní název	Režim výdeje		
režim výdeje	Rx	Condrosulf 800 mg	
	OTC	Condrosulf 400 mg	
indikace	Léčba degenerativních kloubních onemocnění, zejména gonartrózy, koxartrózy a artrózy kloubů prstů ruky pro dospělé pacienty ve II. a III. stadiu onemocnění podle Kellgrena		
kontraindikace	Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku		
dávkování	Zahajovací léčba po dobu 2 týdnů: 2× denně 800 mg Udržovací léčba po dobu 2–3 měsíců: 1× denně 800 mg		
interakce	Nejsou dosud známy		
klíčové informace	Užívání nezávislé na jídle, účinek se objeví po několika týdnech užívání, není vhodný pro děti a těhotné		

OTC – volně prodejný přípravek; Rx – výdej přípravku vázaný na lékařský předpis
Podle SPC uvedených přípravků, www.sukl.cz



TAB. 2 Metabolismus kyseliny arachidonové

membránové glycerofosfolipidy		
	↓	kortikosteroidy (např. kortizol) inhibují uvolňování kyseliny arachidonové fosfolipázou A ₂ z buněčných stěn, což inhibuje tvorbu všech derivátů kyseliny arachidonové
kyselina arachidonová		
↓	↓	↓
COX cesta	CYP cesta	LOX cesta
COX	CYP monoxygenázy	LOX
NSAID inhibují COX, tím zvyšují množství působků vzniklých LOX (leukotrienů, lipoxinů aj.)		rostlinné inhibitory LOX, např. flavonoidy resveratrol, kvercetin, katechin; prontosyanidiny; fytosteroly, např. β-sitosterol
PG, prostacyklin, tromboxany		HETE, lipoxiny, leukotrieny
PG – reprodukční cyklus, porod, KV systém, zánět, vznik bolesti, kancerogeneze, regulace apoptózy a angiogeneze		

COX – cyklooxygenáza; CYP – cytochrom P450; HETE – kyselina hydroxyeikosatetraenová; KV – kardiovaskulární; LOX – lipoxygenáza; NSAID – nesteroidní antirevmatika; PG – prostaglandiny

Podle [4] – Ganong, 2005

Zánět

Jak již bylo řečeno, OA je zpočátku způsobena zánětlivými změnami, na něž nasedají změny strukturální, a i farmakoterapie je vedena primárně protizánětlivými léčivy. Zánět je regulován mediátory, mnohé z nich jsou deriváty kyseliny arachidonové (tab. 2) [4]. Ta je uvolňována z membránových glycerofosfolipidů působením fosfolipázy. Biologicky aktivní látky vznikají působením tří různých skupin enzymů – cyklooxygenázy (COX), lipoxygenázy (LOX) a cytochromového systému (CYP).

Protizánětlivé kortikosteroidy inhibují tvorbu všech derivátů arachidonové kyseliny, NSAID inhibují COX a nechávají volnou LOX cestu za vzniku leukotrienů, HETE (kyseliny hydroxyeikosatetraenové) a dalších mediátorů, které ale mohou sehrávat významnou úlohu v patogenezi různých onemocnění – asthma bronchiale, psoriázy, dalších zánětlivých onemocnění, aterosklerózy nebo onemocnění ledvin. Mnoho farmaceutických společností proto vyvíjí duální inhibitory COX/LOX. Jednou z možných cest je využití rostlinných výtažků. Studie ukazují duální efekt flavonoidů [5,6] a jednou z velmi slibných skupin jsou rostlinné steroly, zejména β-sitosterol [7].

Dalším důležitým mediátorem zánětu je oxid dusnatý (NO), který hraje významnou úlohu v oxidativním stresu, zánětlivých procesech a v destrukci chrupavky. NO aktivuje tvorbu dalších zánětlivých mediátorů, jako jsou TNFα nebo interleukin 1, následná kaskáda vede k tvorbě metaloproteináz, které řadíme k hlavním faktorům progresu OA [8].

Extrakt z avokáda a sóji (ASU)

Avokádo je plod hruškovce přeladného (*Persea americana*), což je stálezelený strom z čeledi vavřínovitých (*Lauraceae*), sójový olej je extrahován z plodů sóji luštinaté (*Glycine max* (L.) Merr., 1917) z čeledi bobovitých (*Fabaceae*).

Literatura

- [1] Olejárová M. Strukturu modifikující léky osteoartrózy. *Med Pro Praxi* 2007; 2: 56–60.
- [2] Hobza M, Gallo J. Aktuální postavení perorálních chrupavku ovlivňujících látek v prevenci a terapii kloubních nemocí. *Klin Farmakol Farm* 2017; 31: 14–17.
- [3] Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu osteoartrózy kolenních, kyčelních a ručních kloubů. *Česká revmatologie* 2012; 20: 138–157.
- [4] Ganong WF. *Přehled lékařské fyziologie*. 20. vydání. Praha: Galén, 2005.

ASU je komplexní směs nezmělných frakcí avokádového a sójového oleje v poměru 1 : 2. Avokádový olej obsahuje především polyoly (15 %), steroly (4–20 %) a tokoferoly; sójový olej obsahuje hlavně steroly (40–50 %) a tokoferoly (10 %). Klíčovou roli při v prevenci a terapii OA a revmatoidní artritidy pravděpodobně hrají fytosteroly (tj. β-sitosterol, kampesterol a stigmasterol) a izoflavony (tj. daidzein, genistin a glycetin), které mají, jak již bylo výše zmíněno, protizánětlivý efekt, a to mimo jiné prostřednictvím inhibice jak COX, tak LOX cesty metabolismu kyseliny arachidonové [9]. ASU dále zvyšuje produkci kolagenu chondrocyty a potlačuje destruktivní působení NO-syntázy a metaloproteináz 3 a 13 na chondrocyty [10], zvyšuje expresi transformujícího růstového faktoru beta (TGFβ-1 a TGFβ-2) v chondrocytech, čímž působí anabolicky na mezibuněčnou hmotu chrupavky [11]. ASU působí i na subchondrální kost potlačením destruktivního vlivu osteoblastů [12]. Klinické studie naznačují i strukturu modifikující efekt [13]. Při terapii rovněž dochází ke zlepšení pohyblivosti v artrotickém kloubu a pacienti užívající ASU popisují zmírnění bolestivosti postižených kloubů, což je provázeno sníženým příjmem analgetik [2].

Závěr

Extrakt z avokáda a sójových bobů ASU prokazatelně příznivě zasahuje do anabolismu extracelulární matrix (zejména na úrovni kolagenu typu II a hlavního proteoglykanu extracelulární matrix – agrekanu) a zároveň redukuje katabolismus extracelulární matrix vlivem inhibice metaloproteináz. Léčivý přípravek Piascledine 300 je velmi dobře snášen, dává se jedenkrát denně během jídla a lze jej užívat dlouhodobě. Užívání přípravku Piascledine 300 je spojeno s redukcí nutnosti užívání analgetik u pacientů s OA a s prokazatelným zpomalením progresu artrotických změn, zejména gonartrózy.

- [5] Saeidnia S, Manayi A, Gohari A, Abdollahi M. The Story of Beta-sitosterol. A Review. *European Journal of Medicinal Plants* 2014; 4: 590–609.
- [6] Obložinský M, Bezákova L, Kollárová R. Farmaceutické aspekty živočišné lipoxygenázy. *Čes Slov Farm* 2011; 60: 116–124.
- [7] Jin MI, Bae KH, Chang HW, Son JK. Anti-inflammatory Compounds from the Leaves of *Ailanthus altissima* Meihua JIN. *Biomolecules and Therapeutics* 2009; 17: 86–91.
- [8] Martel-Pelletier J, Wildi L, Pelletier JP. Future therapeutics for osteoarthritis. *Bone* 2012; 51: 297–311.

- [9] Salehi B, Rescigno A, Dettori T, et al. Avocado–Soybean Unsaponifiables: A Panoply of Potentialities to Be Exploited. *Biomolecules* 2020; 10: 130.
- [10] Au RY, Al Talib TK, Au AY, et al. Avocado/soya unsaponifiables (ASU) suppress TNF alfa, IL-1 beta, COX-2, i NOS gen expression and prostaglandin E2 and nitric oxide production in articular chondrocytes and monocyte/macrophages. *Osteoarthritis Cart* 2007; 15: 1249–1255.
- [11] Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, et al. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor β 1 and β 2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 148–156.
- [12] Henrotin YE, Deberg MA, Crielard JM, et al. Avocado/soya bean unsaponifiables prevent the inhibitory effect of osteoarthritis subchondral osteoblasts on aggrecan and type II collagen synthesis by chondrocytes. *J Rheumatol* 2006; 33:1668–1678.
- [13] Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado–soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 399–408.

Z nových publikací

Sarkoidóza – nemoc mnoha tváří

autoři Vítězslav Kolek a kol. – 1. vydání, Praha: Maxdorf, 2019, 438 s.

Monografie je dlouho očekávanou publikací jak v rámci pneumologické specializace, tak mezi lékaři dalších odborností. Sarkoidóza, která představuje systémové granulomatózní onemocnění s mnohotvárnými klinickými a imunologickými projevy, je typicky interdisciplinárním problémem. Zabývají se jí především pneumologové, zajímá imunology a genetiky, setkávají se s ní ale také internisté, neurologové, dermatologové, revmatologové nebo praktičtí lékaři. Problematika sarkoidózy přitahuje pozornost farmaceutického výzkumu s cílem personalizované léčby. Záměrem širokého autorského kolektivu je podat v knize aktuální informace pro lékaře všech specializací, kteří se mohou se sarkoidózou ve své praxi nebo laboratoři setkat.

