



Účinnost ASU (Piascledine) v terapii osteoartrózy

Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.,
Revmatologický ústav, Praha
MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.,
Edukafarm, Praha

Osteoartróza (OA) je velmi časté kloubní onemocnění, jehož výskyt vzrůstá se stoupajícím věkem. Postihuje především velké klouby dolních končetin – kyčelní a kolenní kloub, ale vyskytuje se i v dalších lokalizacích. Především postižení nosných kloubů dolních končetin výrazně snižuje kvalitu života pacientů. OA se řadí mezi degenerativní kloubní onemocnění, ale na jejím vzniku se podílí řada dalších faktorů. V popředí příčin stojí dlouhodobé opotřebené klouby, traumata, ale i další, např. genetické faktory. Degenerací je při OA postižena kloubní chrupavka, ale patogenetickým procesem jsou zasaženy i další tkáně kloubu, například synovie a subchondrální kost.



Terapie osteoartrózy

Léčba OA představuje významný problém, především vzhledem k multifaktoriální etiologii tohoto onemocnění. Proto je velmi obtížné hovořit zcela jednoznačně o kauzální léčbě, nicméně některá užívaná léčiva zasahují jednotlivé články etiopatogenetického řetězce, a tím mohou ovlivnit nejen symptomy OA, ale i strukturu postižených tkání. Cílem současné léčby OA je snížit bolestivost postiženého kloubu, zvýšit jeho pohyblivost a stabilitu, redukovat fyzické omezení pacienta, zlepšit jeho kvalitu života a omezit progresi poškození kloubu. Optimální terapie OA sestává z vhodně vybraných nefarmakologických a farmakologických postupů.

K nefarmakologickým postupům patří například edukace ohledně životosprávy, úprava tělesné hmotnosti, fyzikální terapie, akupunktura

apod. Důležitou složku managementu pacientů s OA tvoří farmakoterapie. Do palety používaných léčiv patří např. paracetamol, nesteroidních antirevmatika (NSA, v perorální a lokální aplikaci), silné a slabé opioidy, intraartikulárně aplikované kortikosteroidy. K významným možnostem moderní farmakoterapie OA patří tzv. chondroprotektiva, označovaná také jako SYSADOA (symptomatic slow-acting drugs in OA). Látky řazené do této skupiny mají přes chemickou heterogenitu řadu společných vlastností: ovlivňují metabolismus chondrocytů – obvykle inhibují degradační enzymy a podporují anabolismus chrupavky, nástup jejich účinku je pomalý (projevuje se klinicky přibližně po 2-4 týdnech užívání) a přetrvává 2-3 měsíce po vysazení léčby, jsou to léčiva bez závažných vedlejších účinků a v některých případech mohou mít vedle

symptomatického působení i strukturu modifikující účinek.¹ Do skupiny chondroprotektiv se řadí glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, diacerein, kyselina hyaluronová a extrakt z avokáda a sóji, tzv. ASU (avocado/soy unsaponifiables), který je na trhu k dispozici pod názvem Piascledine.

Mechanismy působení ASU na kloubní chrupavku

ASU ovlivňuje ochranu a obnovu kloubní chrupavky komplexně, několika mechanismy, které se vzájemně doplňují. V chondrocytech zvyšuje produkci kolagenu a potlačuje destruktivní působení cyklooxygenázy-2, NO-syntázy a metaloproteinázy-3 a metaloproteinázy-13 na chondrocyty. ASU stimuluje expresi PAI-1 (frakce inhibující aktivátor plasminu se vztahem k lézím chrupavky u osteoartrózy). Zvyšuje expresi transformujícího růstového faktoru beta

(TGF beta 1 a TGF beta 2) v chondrocytech, a tím působí anabolicky na mezibuněčnou hmotu chrupavky. Dalším místem působení ASU je subchondrální kost. Osteoblasty v této lokalitě mají negativní vliv na chrupavku - snižují syntézu kolagenu typu 2 a agrekanu a podněcují syntézu metaloproteináz v chondrocytech. Tento destruktivní vliv osteoblastů subchondrální kosti chondrocyty na chrupavku je působením ASU potlačován, což je další faktor, kterým ASU přispívá k ochraně kloubní chrupavky.^{2,3,4}

Klinické hodnocení symptomatické účinnosti

Většina dosud provedených klinických studií s ASU byla zaměřena na ovlivnění symptomů OA. Například v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii⁵ bylo zařazeno 114 pacientů s gonartrózou a 50 s koxartrózou a po dobu 6 měsíců bylo podáváno ASU 300 mg denně nebo placebo. Lequesnovův index a bolestivost (VAS) poklesl ve skupině pacientů léčených ASU významně více než u placeba ($p < 0,001$). Při stanovení kritéria úspěšné léčby jako poklesu Lequesnova indexu o 30% a bolesti o 50% dosáhlo těchto hodnot významně více pacientů při léčbě ASU ($p < 0,001$). Do další randomizované, placebem kontrolované studie⁶ bylo zařazeno 260 pacientů s gonartrózou, kterým bylo po dobu 3 měsíců podáváno ASU v dávce 300 či 600 mg denně nebo placebo. Výsledky ukázaly, že podávání ASU vede k významnému poklesu spotřeby (o více než 50%) analgetik a NSA u téměř dvojnásobného počtu pacientů než u placeba; kromě toho pacienti léčení ASU měli významně méně dní bez analgetik a NSA. Navíc byl potvrzen významný analgetický účinek ASU (pokles bolesti od 2. měsíce léčby, $p < 0,01$), významně nižší hodnoty Lequesnova indexu při léčbě ASU ($p < 0,01$) i významně vyšší globální účinnost ASU při hodnocení lékaři i pacienti. V další placebem kontrolované studii⁷ byla u pacientů s gonartrózou a koxartrózou porovnáována léčba ASU (300 mg denně) a placebo při souběžném podávání NSA, které mohli dle potřeby po 45 dnech vysadit. Ve skupině ASU vysadilo NSA významně více pacientů než ve skupině placeba. Zároveň studie ukázala významně lepší hodnocení funkce postiženého kloubu při léčbě ASU než ve skupině placeba ($p < 0,001$). V jiné studii⁸ byla u 364 pacientů s gonartrózou I. - II. stupně porovnáována účinnost ASU (300 mg/den) a chondroitin sulfátu (1200 mg/den) při podávání po dobu 6 měsíců a během 2 měsíců po vysazení léčby. Hodnoty indexu WOMAC a dalších ukazatelů byly srovnatelné u obou typů léčby.

Souhrnné hodnocení přinesla metaanalýza za placebem kontrolovaných studií symptomatické účinnosti ASU (v dávce 300 mg denně) z roku 2007.⁹ Do metaanalýzy byly zařazeny 4 placebem kontrolované studie (celkem 664 pacientů, část z nich měla koxartrózu, většina gonartrózu). Léčba ve studiích trvala 3–12 měsíců. Metaanalýza ukázala významně vyšší účinnost ASU, pokud jde o zmírnění bolesti ($p < 0,04$) a snížení hodnot Lequesnova indexu ($p < 0,003$). Také počet pacientů, kteří reagovali na léčbu pozitivně, byl vyšší při podávání ASU ($p < 0,007$). Výraznější byl účinek u pacientů s gonartrózou.

Klinické hodnocení strukturu modifikující účinnosti

V nedávné době proběhly studie, sledující vliv ASU na kloubní chrupavku u pacientů s OA. Jako kritérium hodnocení se užívalo měření šířky kloubní štěrbině na rentgenovém snímku postiženého kloubu. Do první ze studií tohoto typu¹⁰ bylo zařazeno 107 pacientů s koxartrózou, kteří byli randomizováni na skupinu léčenou 300 mg ASU denně a skupinu placeba, léčba trvala 2 roky. Na počátku a konci sledování byla měřena šířka kloubní štěrbině. Při celkovém hodnocení obou skupin na konci sledování se ukázalo, že pokles šířky štěrbině byl méně výrazný ve skupině ASU, rozdíl proti placebu ale nedosáhl hranice významnosti ($p = 0,9$). Avšak při subanalýze, při které byli pacienti rozděleni do dvou podskupin podle iniciálního zúžení kloubní štěrbině, se ukázalo, že ve skupině s pokročilejším onemocněním vedlo podávání ASU k významně pomalejšímu zužování štěrbině než při podávání placeba. U více postižené podskupiny se tedy projevila ochranná funkce ASU – došlo k signifikantnímu zpomalení strukturální progresi. Do další nedávno zveřejněné studie strukturálního působení ASU (randomizovaná, placebem kontrolovaná, tříletá studie ERA-DIAS),¹¹ bylo zařazeno 499 pacientů s koxartrózou. Pacienti byli po dobu 3 let léčení ASU v dávce 300 mg denně, nebo dostávali placebo. Studii dokončilo 345 osob. Výsledky ukázaly, že rozdíl mezi počtem pacientů, u nichž došlo ke klinicky relevantnímu zúžení kloubní štěrbině (zmenšení její šířky o více než 0,5 mm), je významně nižší ve skupině léčené ASU ($p = 0,039$). I podle této studie zpomaluje podávání ASU progresi OA tím, že významně zmenšuje patologické strukturální změny spojené s osteoartrózou.

Místo ASU v léčbě osteoartrózy

Léčiva ze skupiny chondroprotektiv (SY-SADOA) představují významnou možnost

pro komplexní léčbu osteoartrózy. Výsledky dosavadních klinických studií a jejich metaanalýzy ukazují, že ASU je bezpečné léčivo, prokazatelně účinné v ovlivnění symptomů onemocnění. Jak ukazují nedávné studie, má ASU při dlouhodobém podávání potenciál i jako strukturu modifikující látka, která může pozitivně ovlivnit progresi onemocnění; toto působení bude jistě předmětem dalších klinických studií. ASU (Piascledine) vhodně obohacuje paletu léků, které jsou k dispozici pro terapii gonartrózy a koxartrózy a je proto součástí doporučení pro léčbu OA.

Literatura

- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki MB, et al. OARSİ recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSİ evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cart* 2008;16:137–62.
- Au Ry, Al Talib TK, Au Ay, et al. Avocado/soya unsaponifiables (ASU) suppress TNF alpha, 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;15:1249–55.
- Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, et al. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta 1 and beta 2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999;42:148–56.
- Henrotin YE, Deberg MA, Crielard JM, et al. Avocado/soya unsaponifiables prevent the inhibitory effect of osteoarthritis subchondral osteoblasts on aggrecan and type II collagen synthesis by chondrocytes. *J Rheumatol* 2006;33:1668–78.
- Maheu E, Mazières B, Valat JP, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soya bean unsaponifiables in the treatment of the osteoarthritis of knee and hip: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled, multicenter clinical trial with a six-months follow up demonstrative a persistent effect. *Arthritis Rheum* 1998;41:81–91.
- Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, et al. Symptoms modifying effect of avocado (soybean unsaponifiables / ASU) in knee osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:242–7.
- Blotman F, Maheu E, Wulwik A, et al. Efficacité et tolérance des insaponifiables d'avocat/soja dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose symptomatiques: Essai prospectif, multicentrique, de trois mois, randomisé, en double insu, contrôlé versus placebo. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1997;41:81–91.
- Pavelka K, Coste P, Geher P, et al. Efficacy and safety of Piascledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol* 2010;29:659–70.
- Christensen P, Bartels EM, Astrup A, et al. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;doi:10.1016/j.joca.2007.10.003.
- Lequesne M, Maheu E, Cadet C, et al. Structural effect of ASU on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Care Res* 2002;47:50–8.
- Maheu E, Cadet C, Marty M, et al. Evaluation of the structure modifying effect of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in hip osteoarthritis. Results of ERADIAS study. A 3 year prospective, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Osteoarthritis cartilage* 2010;18(Suppl 2):560.