

Skuteczność stosowania niezmydlających się frakcji awokado i oleju sojowego w chorobie zwyrodnieniowej stawów

Efficacy of the use of unsaponifiable fractions of avocado
and soybean oil in osteoarthritis

dr n. med. Ewa Walewska

Rheuma Medicus, Specjalistyczne Centrum Reumatologii i Osteoporozy
Dyrektor medyczny: dr n. med. Maria Rell-Bakalarska

WSTĘP

Celem artykułu jest omówienie możliwości zastosowania niezmydlających się frakcji awokado i oleju sojowego w celu opanowania objawów choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych na podstawie opisu przypadku pacjenta.

OPIS PRZYPADKU

60-letnia kobieta z nadwagą (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] = 29 kg/m²) zgłosiła się do reumatologa z powodu przewlekłych, trwających od kilku miesięcy dolegliwości bólowych stawów kolanowych. Ból połączony z krótkotrwałą sztywnością poranną, utrzymującą się do 15 min, pojawiał się rano, ustępował w ciągu dnia, nasilał się w godzinach wieczornych i często utrudniał zasypianie. Dolegliwości występowały również przy schodzeniu ze schodów, po dłuższym siedzeniu

przy biurku, pacjentkę niepokoiły słyszalne trzeszczenia (krepitacje) przy określonych ruchach stawów. Chora dotychczas była bardzo mało aktywna fizycznie, wykonywała pracę biurową przy komputerze, negowała wcześniejsze urazy. Z chorób współistniejących rozpoznano nadciśnienie tętnicze, z tego powodu pacjentka przyjmowała ramipryl w dawce 2,5 mg/24 h.

W badaniach laboratoryjnych nie wykazano nieprawidłowości, wskaźniki stanu zapalnego (OB, CRP) były prawidłowe. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono zwiększonej ilości płynu w stawach kolanowych, stawy były stabilne, objawy łąkotkowe ujemne. Badanie radiologiczne obu stawów kolanowych wykonane w pozycji stojącej wykazało niewielkie zwężenia szpar stawowych w przedziałach przyśrodkowych (zmiany bardziej zaawansowane po stronie prawej), z obecnością zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych pod postacią nadbudowy wyniosłości międzykłykciowych.

W badaniu ultrasonograficznym stawu kolanowego prawego z odchyień opisano niewielkie entezofityczne zwapnienia w przyczepie ścięgna mięśnia czworogłowego; podwyższoną, niejednorodną echogeniczność chrząstki szklistej na kłykciach kości udowych, bez uchwytynych ubytków chrząstki; bez zmian urazowych aparatu więzadłowego i łąkotek. Ilość płynu w stawie była prawidłowa, nie stwierdzono obrzęku ani przekrwienia błony maziowej stawu. Rozpoznanie choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych nie budziło więc żadnych wątpliwości, pacjentka nie wymagała dalszej diagnostyki reumatologicznej [1].

W dotychczasowym leczeniu farmakologicznym chora przyjmowała preparaty z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, m.in. diklofenak i ketoprofen, stosowane łącznie z pantoprazolem – inhibitorem pompy protonowej – w czasie leczenia odczuwała wyraźną poprawę, jednak czas stosowania leków ograniczała do 1–2 tygodni, gdyż podczas dłuższej terapii pojawiały się silne bóle w nadbrzuszu i objawy dyspeptyczne. Działania niepożądane występowały również w czasie stosowania etorykoksylu (selektywnego inhibitora cyklooksygenazy 2), pacjentka obserwowała wówczas podwyższone wartości ciśnienia tętniczego i obrzęki podudzi. Z chorą szczegółowo omówiono zasady postępowania niefarmakologicznego – zaproponowano korektę diety w celu redukcji masy ciała i, aby zwiększyć aktywność fizyczną, zalecono regularne spacerowanie. W leczeniu farmakologicznym zastosowano frakcje niezmydlających się olejów awokado i soi (ASU, *avocado soybean unsaponifiables*) w dawce 300 mg/24 h (1 tabletkę dziennie) oraz przeciwbólowo paracetamol – do stosowania w dawce 1 g (2 tabletki na dawkę) doraźnie, w razie bólu – maksymalnie do 3 g/24 h.

Po 3 miesiącach leczenia ASU pacjentka zaczęła odczuwać znaczącą poprawę, ograniczyła stosowanie paracetamolu do 1–2 dawek w tygodniu, nie wymagała dodatkowych leków przeciwzapalnych bądź przeciwbólowych. Co więcej, wraz ze zmniejszeniem się nasilenia bólu chora podjęła regularną aktywność fizyczną, 3 razy w tygodniu uprawiała nordic walking, dzięki czemu w subiektywnym odczuciu zauważyła zdecydowaną poprawę zarówno kondycji fizycznej, jak i psychicznej. Mimo że masa jej ciała nie uległa zmianie, chora spostrzegła niewielkie zmniejszenie obwodu talii. Pacjentka była więc zdeterminowana, aby utrzymać stosowane leczenie i korzystne zmiany stylu życia.

KOMENTARZ

Choroba zwyrodnieniowa stawów, dotykająca ok. 18% kobiet i 10% mężczyzn po 60. r.ż., bez wątpienia stanowi poważny problem społeczny. Podstawowe zmiany patologiczne w przebiegu choroby zwyrodnieniowej dotyczą degeneracji i utraty chrząstki stawowej oraz powstawania wtórnych zmian wytwórczych w nasadach kostnych. Dolegliwości bólowe towarzyszące zmianom zwyrodnieniowym znacznie obniżają jakość życia chorych. Postępujące uszkodzenie struktur stawowych powoduje nie tylko ograniczenie ruchomości stawów i niepełnosprawność, ale – co ważniejsze, ponieważ w większości przypadków związane jest z otyłością i chorobami układu krążenia – wiąże się z istotnie zwiększoną śmiertelnością [2].

Zalecenia EULAR (European League Against Rheumatism) [3] określają najskuteczniejsze sposoby przeciwdziałania zmianom degeneracyjnym układu ruchu. Rekomendacje zostały opracowane przez zespół ekspertów z 13 krajów europejskich, którzy na podstawie analizy wyników 545 opublikowanych prac ustalili 10 najskuteczniejszych opcji terapeutycznych w chorobie zwyrodnieniowej stawów kolanowych. Najważniejsze w postępowaniu prewencyjnym, ale jednocześnie najtrudniejsze we wdrożeniu, są zalecenia dotyczące redukcji masy ciała i zwiększenia aktywności fizycznej. Zdecydowanie łatwiejsze w realizacji wydają się wytyczne dotyczące farmakoterapii. I linię w leczeniu objawowym stanowi nadal paracetamol, a przy braku jego skuteczności jest zalecane włączenie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. EULAR rekomenduje również stosowanie leków z grupy wolno działających leków objawowych (SYSADOA, *symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis*), do których należą siarczan chondroityny i siarczan glukozaminy, a na szczególną uwagę zasługuje ASU – preparat otrzymał wysoką ocenę nie tylko w odniesieniu do klasy (siły) zaleceń, ale również stopnia wiarygodności danych (kategoria I B).

Mechanizm działania niezmydlających frakcji oleju awokado i oleju sojowego oceniano w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* [4]. Najistotniejsze właściwości farmakologiczne obejmują bezpośrednie i pośrednie działanie wspomagające syntezę makrocząsteczek macierzy zewnątrzkomórkowej chrząstki (szlak anaboliczny): zwiększenie syntezy oraz hamowanie degradacji proteoglikanów przez chondrocyty chrząstki stawowej, stymulację syntezy i kumulacji agrekanu w chondrocytach dotkniętych zwyrodnieniową chorobą stawów, stymulację wytwarzania kolagenu typu II przez synowioocyty i chondrocyty w stawach, zapobieganie hamującemu działaniu osteoblastów podchrzęstnych na syntezę agrekanu i kolagenu typu II przez chondrocyty, stymulację ekspresji czynników, takich jak TGF- β_1 i TGF- β_2 [5, 6]. W badaniach *in vitro* wykazano również działanie ograniczające degradację składników macierzy zewnątrzkomórkowej chrząstki (szlak kataboliczny): hamowanie niekorzystnego działania IL-1 β na wytwarzanie kolagenu i agrekanu, hamowanie działania stymulującego IL-1 β zwiększającego aktywność kolagenolityczną w komórkach błony maziowej stawów i chondrocytach, hamowanie syntezy i aktywności kolagenazy (MMP-13) i stromelizyny (MMP-3) w chondrocytach, zmniejszenie wytwarzania cytokin prozapalnych IL-6 i IL-8 oraz nadmiernego wytwarzania PGE2, stymulację inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) [7–9].

W randomizowanych badaniach klinicznych potwierdzono, że ASU nie tylko pomagają redukować objawy bólowe, zmniejszając jednocześnie zapotrzebowanie na leki z grupy NLPZ [10–12], ale równocześnie hamują progresję zmian zwyrodnieniowych [13]. W prospektywnym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu ERADIAS [13] oceniano efekt leczenia ASU (300 mg/24 h) w odniesieniu do placebo na progresję zmian radiologicznych u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego, ocenianych na podstawie minimalnej szerokości szpary stawowej (JSW, *joint space width*). W grupie 399 pacjentów średnia wyjściowa JSW wynosiła 2,8 (0,9) mm. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w utracie JSW (-0,638 mmvs -0,672 mm; $p = 0,72$, odpowiednio w grupie ASU i placebo), jednak w grupie leczonej ASU stwierdzono o 20% mniej osób z progresją zwężenia szpary stawowej (zmniejszenie JSW $\geq 0,5$ mm) ($p = 0,040$).

Niezwykle istotne są również wyniki badań porównawczych efektów leczenia ASU z diklofenakiem [14]. W wymienionym badaniu 60 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych zostało zrandomizowanych do dwóch grup, w których podawano ASU (300 mg/24 h) lub diklofenak (25 mg 3 razy dziennie), czas terapii wynosił 8 tygodni. Skuteczność leczenia oceniano za pomocą kwestionariu-

sza WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis) oraz punktową oceną bólu w wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analog scale*) przed leczeniem i po nim. Średnia punktacja w kwestionariuszu WOMAC, wynosząca początkowo $53,7 \pm 3,1$ w grupie zrandomizowanej do leczenia ASU i $54,2 \pm 2,9$ w grupie zrandomizowanej do leczenia diklofenakiem, wzrosła po terapii do $64,3 \pm 4,1$ i $62 \pm 4,4$ odpowiednio w obu grupach, przy czym wynik WOMAC był istotnie statystycznie wyższy w grupie otrzymującej ASU ($p < 0,05$). Nasilenie bólu w skali VAS w obu grupach przed leczeniem ASU i diklofenakiem określano odpowiednio na $6,5 \pm 2,2$ i $7,1 \pm 2,1$, natomiast po leczeniu nasilenie bólu zmniejszyło się odpowiednio do $4,2 \pm 1,1$ i $4,5 \pm 1,4$ w skali VAS, nie wykazano statystycznie istotnych różnic w obu grupach. Autorzy badania podkreślają więc, że ASU może być efektywną alternatywą dla leczenia NLPZ [14].

Podejmując decyzję o wyborze leku z grupy SYSADOA, można posiłkować się wynikami badań porównujących poszczególne preparaty. W grupie 361 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów w 6-miesięcznym badaniu z zastosowaniem ASU (300 mg) lub siarczanu chondroityny w dawce 400 mg 3 razy dziennie, u ponad 80% pacjentów uzyskano istotną poprawę kliniczną. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic międzygrupowych w odniesieniu do badanych parametrów, zarejestrowano 50-procentową poprawę wyniku WOMAC, poprawę wskaźnika Lequesne'a oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych przy ruchu i w spoczynku [15]. Oba leki były bardzo dobrze tolerowane. Autorzy sugerują, że wygoda stosowania ASU w jednorazowej dawce dobowej może poprawić *compliance*, a co za tym idzie – również wyniki leczenia w codziennej praktyce klinicznej [15].

Potwierdzeniem rezultatów randomizowanych badań klinicznych są również wyniki polskiego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w 99 krajowych ośrodkach, obejmującego grupę 4822 pacjentów, które wykazało skuteczność ASU w zmniejszaniu nasilenia bólu, poprawie ruchomości stawów kolanowych i redukcji przyjmowania leków z grupy NLPZ w trakcie 6-miesięcznej terapii [16].

We wszystkich prowadzonych badaniach klinicznych ASU cechowały się bardzo wysokim profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z placebo nie wykazano różnic w odniesieniu do działań niepożądanych i liczby pacjentów wyłączonych z badań wskutek nietolerancji.

Na rynku polskim jest dostępny jedyny oryginalny lek zawierający ASU (niezmydlające się frakcje oleju awokado – 100 mg – i oleju sojowego – 200 mg), zalecany do stosowania w dawce 1 kapsułka dziennie.

PODSUMOWANIE

Skuteczne leczenie choroby zwyrodnieniowej nadal stanowi jedno z najtrudniejszych wyzwań współczesnej medycyny. Konwencjonalna farmakoterapia, ukierunkowana na zmniejszenie nasilenia dolegliwości, nie pozwala na zahamowanie postępu zmian strukturalnych. Dodatkowo, jak w przypadku niesteroidowych leków przeciwzapalnych, wiąże się z wieloma poważnymi działaniami niepożądanymi. Mając oczywiście świadomość wielu ograniczeń związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów, w podstawowym schemacie leczenia zmian zwyrodnieniowych zgodnie z zaleceniami EULAR należy więc uwzględnić wolno działające leki objawowe – SYSADOA. Wśród nich niezmydlające oleje awokado i soi wykazują wyjątkową, potwierdzoną klinicznie skuteczność w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych w nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Dodatkowo cechują się korzystnym profilem bezpieczeństwa potwierdzonym nie tylko w badaniach klinicznych, ale również w codziennej praktyce.

PIŚMIENNICTWO

1. Zhang W, Doherty M, Peat G et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(3): 483-9.
2. Nelson AE. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018; 26(3): 319-25.
3. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(12): 1145-55.
4. Salehi B, Rescigno A, Dettori T et al. Avocado-soybean unsaponifiables: a panoply of potentialities to be exploited. *Biomolecules.* 2020; 10(1): 130.
5. Henrotin YE, Sanchez CH, 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(8): 1825-34.
6. Altinel L, Saritas ZK, Kose KC et al. Treatment with unsaponifiable extracts of avocado and soybean increases TGF- β 1 and TGF- β 2 levels in canine joint fluid. *Tohoku J Exp Med.* 2007; 211(2): 181-6.
7. Gabay O, Gosset M, Levy A et al. Stress-induced signaling pathways in hyalin chondrocytes: inhibition by Avocado-Soybean Unsaponifiables (ASU). *Osteoarthritis Cartilage.* 2008; 16(3): 373-84.
8. Ownby SL, Fortuno LV, Au AY et al. Expression of pro-inflammatory mediators is inhibited by an avocado/soybean unsaponifiables and epigallocatechin gallate combination. *J Inflamm.* 2014; 11(1): 1-7.
9. Kut-Lasserre C, Miller CCH, Ejeil AL et al. Effect of avocado and soybean unsaponifiables on gelatinase A (MMP-2), stromelysin 1 (MMP-3), and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase (TIMP-1 and TIMP-2) secretion by human fibroblasts in culture. *J Periodontol.* 2001; 72(12): 1685-94.
10. Angermann P. Avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Ugeskr Laeger.* 2005; 167(33): 3023-5.
11. Blotman F, Maheu E, Wulwik A et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997; 64(12): 825-34.
12. Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G et al. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2001; 30(4): 242-7.

13. Maheu E, Cadet Ch, Marty M et al. Randomised, controlled trial of avocado–soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(2): 376-84.
14. Darestani RT, Bakhshi H, Sahraee R. Comparing the efficacy and safety of Diclofenac and Piascledine in patients with knee osteoarthritis. *Pajohandeh Journal*. 2013; 17(6): 272-8.
15. Pavelka K, Coste P, Géher P et al. Efficacy and safety of piascledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol*. 2010; 29(6): 659-70.
16. Głuszko P, Stasiak M. Symptom-modifying effects of oral avocado/soybean unsaponifiables in routine treatment of knee osteoarthritis in Poland. An open, prospective observational study of patients adherent to a 6-month treatment. *Reumatologia*. 2016; 54(5): 217.

STRESZCZENIE

Choroba zwyrodnieniowa stawów, dotycząca ok. 18% kobiet i 10% mężczyzn po 60. r.ż., stanowi bez wątpienia poważny problem społeczny. Podstawowe zmiany patologiczne w przebiegu choroby zwyrodnieniowej dotyczą degeneracji i utraty chrząstki stawowej oraz powstawania wtórnych zmian wytwórczych w nasadach kostnych. Dolegliwości bólowe towarzyszące zmianom degeneracyjnym znacznie obniżają jakość życia chorych. Celem artykułu jest omówienie możliwości zastosowania niezmydlających się frakcji awokado i oleju sojowego w celu opanowania objawów choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych na podstawie opisu przypadku pacjenta.

Słowa kluczowe: choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych, leczenie farmakologiczne, niezmydlające się frakcje awokado i oleju sojowego

ABSTRACT

Osteoarthritis, which affects approximately 18% of women and 10% of men after the age of 60, is undoubtedly a serious public problem. The main pathological changes in osteoarthritis include the degeneration and loss of articular cartilage, changes in the subchondral bone and osteophyte formation in the bone epiphyses. Pain accompanying degenerative modifications significantly reduces the quality of life of patients. The purpose of this article is to discuss the use of unsaponifiable fractions of avocado and soybean oil to control the symptoms of osteoarthritis of the knee on a case-by-case basis.

Key words: osteoarthritis of the knee joints, pharmacological treatment, unsaponifiable fractions of avocado and soybean oil

Adres autora:

dr n. med. Ewa Walewska

Rheuma Medicus, Specjalistyczne Centrum Reumatologii i Osteoporozy

02-118 Warszawa, ul. Pruszkowska 6