

B. Salehi, A. Rescigno, T. Dettori та співавт.

# Неомілювані сполуки авокадо та сої: безліч можливостей, якими не слід нехтувати

**Неомілювані сполуки авокадо та сої (НСАС) мають потужні протизапальні властивості, завдяки яким рекомендовані як допоміжний засіб для лікування остеоартрозу та системних аутоімунних захворювань. Механізм дії й аналіз доказової бази ефективності НСАС наведені в цьому огляді.**

### Загальні відомості про НСАС

НСАС отримують із фруктів авокадо та соєвої олії. Найчастіше співвідношення НСАС у препаратах складає 1:2, хоча було випробувано багато інших комбінацій (1:1; 1:3; 2:1). Суміш НСАС у співвідношенні 1:2 була вперше виготовлена у Франції та представлена на фармацевтичному ринку як препарат Піаскледин® 300 (Laboratoires Expanscience, Курбеуа, Франція).

Екстракт авокадо містить поліоли (15%), стерини (від 4 до 20%), насичені вуглеводні з довгими ланцюгами (5%), сквален (2%) і токоферолі (у слідових кількостях). Ключовими компонентами соєвої олії є стерини (від 40 до 50%), токоферолі (10%), терпенові спирти (від 1 до 10%), метилстероли (<5%), сквален (4%), насичені вуглеводні (1%) й алифатичні спирти (<1%). Сьогодні достеменно невідомо, які саме компоненти суміші НСАС відповідають за терапевтичний ефект. У деяких звітах висловлюється припущення, що фітостерини

й ізофлавононі, які містяться в суміші НСАС, відіграють ключову роль у запобіганні розвитку остеоартриту, ревматоїдного артрити, остеопоротичних переломів у жінок у постменопаузі, серцево-судинних захворювань, гіперхолестеринемії та атеросклерозу.

Механізм дії НСАС полягає у підвищенні вмісту ліпідів і колагену в тканинах (особливо розчинних фракцій), збільшенні активності тканинних протеаз і сироваткової лейцин-пептидази, зниженні рівня прозапальних і катаболічних цитокінів. Екстракт авокадо стимулює ферменти в стромі, тоді як екстракт сої – лізосомальні ферменти, що активуються при низькому рН, і деякі нейтральні лізосомальні протеази, але меншою мірою. Отже, комбінація обох екстрактів має синергетичний ефект.

Показання до застосування НСАС дещо різняться в різних країнах. Наприклад, Найвищий орган охорони здоров'я Франції (Haute Autorité de Santé) рекомендує НСАС як допоміжне лікування болю при остеоартрозі та як симптоматичне лікування повільної дії при остеоартрозі кульшового та колінного суглобів. Італійське агентство з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco) затвердило використання НСАС як допоміжну терапію в разі системної склеродермії (шкірних і стравохідних проявів), схожих на склеродермію станів (морфея, лінійна склеродермія, склеродактилія, постфлебітичний і постварикозний стан), а також геморагічного та больового синдромів при пародонтозі.

прозапальних цитокінів (інтерлейкін (IL) 1β та 6, фактор некрозу пухлини), простагландинів і протеолітичних ферментів (насамперед матриксних металопротеїназ). Одночасно із цим відбувається зниження рівня анаболічних медіаторів та інгібіторів протеаз. Додатково до патологічного процесу, прозапальні медіатори виробляють також синовіальні й інші клітини. Все це сприяє розвитку запалення та оксидативного стресу, зниженню синтезу колагену та протеогліканів і зрештою руйнуванню хрящової тканини.

Лікарські засоби, здатні запобігати ушкодженню хрящової тканини та сприяти відновленню її структури, об'єднують у групу структурно-модифікуючих препаратів. До них належать глюкозаміну сульфат, хондроїтинсульфат і НСАС. Механізм їхньої дії багатофакторний і включає анаболічні й антикатаболічні ефекти, тобто стимуляцію синтезу хондроцитами компонентів позаклітинного матриксу та зменшення їх деградації.

Біль, асоційований з остеоартрозом, контролюють за допомогою знеболювальних препаратів (ацетаминофен), нестероїдних протизапальних препаратів (ібупрофен, диклофенак, целекоксиб, напроксен) і місцевих аналгетиків. Чітких доказів на користь певного із цих препаратів не існує; водночас доведено, що тривале використання багатьох з них може збільшувати ризик серцево-судинних ускладнень, ураження нирок і шлунково-кишкових проблем. Опіодні аналгетики демонструють найвищу ефективність, але характеризуються ще більшим ризиком небажаних явищ і розвитку толерантності. Це зумовлює потребу в ефективніших і безпечніших засобах. Однією із цілей симптоматичних препаратів повільної дії при остеоартрозі є зменшення потреби в лікарських засобах із менш сприятливим профілем безпеки (здебільшого в аналгетиках і нестероїдних протизапальних препаратах).

### Остеоартроз

Остеоартроз – це хронічне захворювання суглобів, яке характеризується дегенерацією хряща та зустрічається переважно в людей похилого віку. Його основними симптомами є біль та скутість, зумовлені ерозією суглобового хряща, ремоделюванням кісткової тканини й синовіальним запаленням.

У нормальних умовах здоровий стан позаклітинного матриксу хрящової тканини підтримується урівноваженими процесами синтезу та руйнування колагену типу II і протеогліканів суглобовими хондроцитами. Коли метаболізм хондроцитів порушений, підвищується продукція

**Експериментальні дослідження in vitro та in vivo з вивчення ефективності НСАС при остеоартрозі**

Наразі проведено чимало експериментальних робіт, присвячених

## ПІАСКЛЕДИН® 300

Неомілювані сполуки олії авокадо і сої<sup>1</sup>

### ПОВЕРТАЄ ПАЦІЄНТІВ З ОА ДО АКТИВНОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ<sup>2</sup>

- Унікальний подвійний механізм дії<sup>3,4,5</sup>
- Пролонгований ефект зберігається на протязі 2-х місяців після припинення терапії<sup>2</sup>
- Повертає до активного способу життя<sup>2</sup>



ЗРУЧНИЙ ПРИЙОМ

**1** капсула на добу 3 – 6 місяців<sup>1</sup>

Лютий 2020

Р.Л.М.ОЗ України №UA/131730101 від 30.11.2018

**ПІАСКЛЕДИН® 300**  
300 мг неомілювані сполуки авокадо і сої

ХОНДРОПРОТЕКТОР З ПРОЛОНГОВАНИМ ЕФЕКТОМ<sup>2</sup>

**Коротка характеристика препарату**  
Склад лікарського засобу:  
ої авокадо неомілювані сполуки, ої сої неомілювані сполуки. **Форма випуску.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС М01А К26. **Показання для застосування.** Застосується у ревматології для лікування дорослих симптоматичне лікування остеоартриту колінних суглобів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Застосування період вагітності або годування груддю. **Дослідження щодо застосування препарату за участі вагітних не проводились, тому застосування препарату під час вагітності не рекомендується.** **Важливі відомості щодо застосування препарату під час годування груддю.** Тому слід утримуватися від застосування препарату в цей період. **Дієтична відповідність.** Немає впливу на швидкість при нервово-м'язової адаптації до роботи і на швидкість реакції. Не має впливу на швидкість реакції. **Немає впливу на швидкість реакції.** **Дія.** Застосується лише дорослим. **Спосіб застосування та дозування.** Застосовують дорослим внутрішньо по 1 капсулі 1 раз на день після їди, запиваючи склянкою води. Капсули не слід розжовувати. **Препарат приймають після їди.** **Передозування.** Застосування дозування, яке перевищує, може призвести до симптомів нездоров'я або розладів з боку печінки. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Необхідно попередити лікарів або фармацевтів про односторонній прийом інших лікарських засобів. **Піаскледин® 300** може впливати на антикоагулянтну активність і вплив. **Упаковка.** По 15 капсул у ПВД (амінікислотну бістекстуру) по 1 бістекстуру в коробці з картону. **Категорія відпуску.** Без рецепту. **Інформація про лікарський засіб.** **Інформація для фахівців медичної практики.** **Інформація для фахівців медичної практики.**

1. Інструкція для застосування лікарського засобу Піаскледин®300.  
2. Mehry 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 follow-up demonstrating a persistent effect. Arthritis Rheum 1998;41:91-91.  
3. Ahrens L, et al. Treatment with unsaponifiables: effects of avocado and soybean increases TGF-beta1 and TGF-beta2 levels in canine joint fluid. Tokoku J Exp Med 2007;211:181-8.  
4. Bourgeois K, Follaz N, Bogdanowicz P, Galera P, Guillou G, Pujol JP, et al. Avocado/soybean unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor P1 and P2 in cultured articular chondrocytes. Arthritis Rheum 1999;42:148-56.  
5. Henrichs 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](http://www.expanscience.com)

**Dileo**  
Г Р К М  
044119, м. Київ,  
вул. Ю. Ілленка, 83-д, оф.404.  
тел.: (044) 538-01-26,  
факс: (044) 538-01-27  
[dileo-farma.com.ua](http://dileo-farma.com.ua)

вивченню біологічних ефектів НСАС (Henrotin Y. et al., 1998; Henrotin Y. et al., 2003; Gabay O. et al., 2008; Ownby S.L. et al., 2014; Altinel L. et al., 2007). Загалом результати цих досліджень показали здатність НСАС зменшувати рівень прозапальних цитокінів і катаболічних медіаторів: IL-1 $\beta$ , IL-3, IL-6, IL-8, IL-13, простагландину-2 (PGE-2), циклооксигенази-2, протеолітичних ферментів, наприклад металопротеїнази, індукції синтази оксиду азоту тощо. Молекулярний механізм НСАС полягає в інгібуванні активації NF- $\kappa$ B – фактора транскрипції, що відповідає за експресію прозапальних генів.

Окрім того, було встановлено, що НСАС підвищують продукцію анаболічних факторів, зокрема трансформуючого фактора росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) з його ізоформами TGF- $\beta$ 1 і TGF- $\beta$ 2, тканинного інгібітора продукції металопротеїнази-1, стимулюють синтез продукції агрекану. В експериментальних роботах такі ефекти спостерігалися при підвищеному рівні IL-1, тобто НСАС демонструють протекторну дію в умовах хронічного запалення.

Розглянемо декілька з нещодавніх експериментальних робіт із вивчення НСАС. Grzanna та співавт. (2018) на моделі хондроцитів собаки вивчали ефекти комбінації структурно-модифікуючих препаратів (НСАС 8,3 мкг/мл, глюкозаміну 11 мкг/мл, хондроїтинсульфату 20 мкг/мл) із додаванням нестероїдного протизапального препарату карпрофен (40 нг/мл) і без такого. Вчені встановили, що поєднання всіх досліджуваних препаратів забезпечує найкращий результат щодо пригнічення синтезу PGE-2 порівняно з призначенням цих препаратів поодиночі. Водночас інгібуюча дія карпрофену на продукцію IL-6, IL-8 і MCP-1 була значно меншою, ніж у комбінації

НСАС, глюкозаміну та хондроїтинсульфату. Крім того, додавання карпрофену до структурно-модифікуючих препаратів не сприяло додатковому зменшенню вироблення IL-6, IL-8 і MCP-1 порівняно із застосуванням тільки суміші НСАС, глюкозаміну та хондроїтинсульфату.

Нещодавнє випробування N. Tanideh і співавт. (2017) на моделі морської свинки досліджувало терапевтичні ефекти екстракту гуави та НСАС на експериментально індукований остеоартроз. Було встановлено, що застосування НСАС суттєво знижувало тяжкість остеоартрозу порівняно з контрольною групою.

Hashemibeni та співавт. (2018) порівняли вплив НСАС і TGF-1 на хондрогенну диференціацію стовбурових клітин з жирової тканини людини. Дослідження показало, що НСАС покращують проліферацію та збільшують виживаність хондроцитів ефективніше, ніж TGF-1.

### Клінічна ефективність НСАС при остеоартрозі

Деякі клінічні випробування були зосереджені на вивченні впливу НСАС на потребу у використанні знеболювальних препаратів у пацієнтів з остеоартрозом, тоді як інші досліджували структурні ефекти препарату.

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження Blotman і співавт. (1997) включило 163 пацієнти з первинним остеоартрозом колінного чи кульшового суглобів і потребою в знеболювальних препаратах (вираженість болю за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою  $\geq 2,5$  бала й індекс Лекена  $\geq 4$  балів). Учасники випробування отримували

НСАС або плацебо протягом 3 місяців. Дослідження показало, що НСАС зменшив потребу в нестероїдних протизапальних препаратах у пацієнтів з остеоартрозом нижніх кінцівок. Так, через 45 днів кількість пацієнтів, які потребували прийому нестероїдних протизапальних препаратів, була значно меншою в групі НСАС порівняно з групою плацебо (43,4 vs 69,7%;  $p < 0,001$ ). Індекс Лекена також продемонстрував суттєво більше покращення в групі НСАС порівняно з групою плацебо ( $-2,3 \pm 2,6$  vs  $1,0 \pm 2,6$ ;  $p < 0,01$ ).

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні Appelboom і співавт. (2001) брали участь 260 пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба. Результати показали, що щоденне споживання 300 або 600 мг НСАС протягом 3 місяців має значний терапевтичний ефект порівняно з плацебо. Так, потреба в нестероїдних протизапальних і знеболювальних препаратах скоротилася на 50 та 71% при споживанні 300 та 600 мг НСАС відповідно порівняно зі зменшенням на 36% у групі плацебо. На 90-й день лікування індекс Лекена знизився на 3,9 та 2,9 бала в групах 300 і 600 мг НСАС відповідно порівняно зі зменшенням на 1,6 бала в групі плацебо. Дослідники дійшли висновку, що щоденне споживання НСАС є ефективнішим за плацебо та що доза НСАС 300 мг за ефективністю дорівнює дозі 600 мг.

Lequesne та співавт. (2002) оцінювали структурний вплив НСАС у 108 пацієнтів з остеоартрозом кульшового суглоба в рамках багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження тривалістю 2 роки. Було встановлено, що в підгрупі пацієнтів з початковим суттєвим зменшенням суглобової щільності її подальше звуження було

вираженішим у разі прийому плацебо порівняно з терапією НСАС ( $p < 0,01$ ).

Pavelka та співавт. (2010) у 6-місячному дослідженні порівнювали ефективність 300 мг НСАС (1 р/день) і 400 мг хондроїтинсульфату (3 р/день) у 361 пацієнта з остеоартрозом колінного суглоба. Ефективність і безпека препаратів виявилися зіставними. Загальна ефективність була оцінена як відмінна та добра більш ніж у 80% пацієнтів обох груп.

Дослідження Darestani та співавт. (2013) включало 60 пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба. Хворі приймали НСАС (300 мг/добу) або диклофенак (25 мг 3 р/день) протягом 8 тижнів, а результати оцінювали за допомогою індексу WOMAC. Дослідження показало, що НСАС може бути перспективною заміною нестероїдним протизапальним препаратам завдяки достовірно кращій відповіді на лікування за показником WOMAC ( $p < 0,05$ ).

У масштабному 3-річному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Maheu та співавт. (2014) спостерігали 345 пацієнтів із симптоматичним остеоартрозом кульшового суглоба. Частота прогресування захворювання (зменшення суглобової щільності на  $\geq 0,5$  мм) була нижчою в групі НСАС порівняно з групою плацебо (40 vs 50%;  $p = 0,04$ ).

**Отже, НСАС має патофізіологічне обґрунтування та доведену клінічну ефективність у лікуванні остеоартрозу.**

Список літератури знаходиться в редакції.

Salehi B., Rescigno A., Dettori T. et al. Avocado-soybean unsaponifiables: a panoply of potentialities to be exploited. *Biomolecules*. 2020 Jan; 10 (1): 130.

Переклала з англ. **Наталія Александрук**



## КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



Думкою щодо терапевтичних можливостей НСАС поділився президент Асоціації ревматологів м. Києва, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор **Олег Борисович Яременко**.

– Про позитивний вплив НСАС на перебіг остеоартрозу відомо досить давно. Спочатку це були експериментальні дані, які свідчили, що НСАС здатні зменшувати рівень прозапальних цитокінів, а також підвищувати продукцію анаболічних факторів. Вважалося, що основним потенціалом впливу НСАС на перебіг остеоартрозу є їхня здатність зменшувати синтез прозапальних цитокінів і катаболічних медіаторів, зокрема металопротеїнази, інтерлейкінів, циклооксигенази 2 типу.

У подальшому отримані експериментальні дані знайшли своє клінічне підтвердження в лікуванні пацієнтів з остеоартрозом різної локалізації

(колінного, кульшового суглоба та ін.). Досить несподіваною знахідкою стала здатність НСАС стримувати розвиток структурних змін. Зокрема, в дослідженні Maheu та співавт. (2014) було показано, що при тривалому застосуванні НСАС у хворих на остеоартроз кульшового суглоба сповільнюється звуження суглобової щільності порівняно з плацебо. Однак отримані дані потребують підтвердження в масштабніших багатоцентрових дослідженнях.

Спочатку моє ставлення до НСАС (препарату Піаскледин® 300, що з'явився на фармацевтичному ринку) було досить скептичним. Важко було повірити, що препарат без чітко визначеного механізму дії може бути ефективним у лікуванні такого серйозного захворювання, як остеоартроз. Проте ці сумніви були розвіяні висновками експертів Кокранівської співпраці – одного з найбільш авторитетних джерел щодо визначення ефективності лікарських засобів і методів лікування. Було показано, що серед інших засобів рослинного походження Піаскледин® 300 має найвищу доказову базу ефективності в лікуванні хворих на остеоартроз.

Ці дані стали поштовхом до проведення власного дослідження, що згодом було виконане на базі кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Пацієнти з остеоартрозом колінних суглобів приймали Піаскледин® 300 протягом 3 місяців. На тлі застосування даного препарату було зареєстровано достовірне зменшення болю та покращення функції колінних суглобів, відзначалася тенденція до зменшення товщини синовіальної оболонки та кількості синовіальної рідини за даними ультразвукового дослідження колінних суглобів. Важливим свідченням хворобомодифікуючого потенціалу препарату стало зниження концентрації маркера деградації хряща uCTX-II – на 80,8% через 1 місяць ( $p < 0,001$ ) і на 51% через 3 місяці лікування ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними значеннями.

Отже, Піаскледин® 300 має досить високий терапевтичний потенціал. Він не лише ефективний, але й безпечний при тривалому застосуванні, а це має суттєве значення в лікуванні хворих старшого та похилого віку.