

## **Skuteczność ekstraktu lipidowego *Perna canaliculus* w leczeniu chorób układu ruchu w starszym wieku**

### ***Efficacy of the lipid extract isolated from *Perna canaliculus* in the treatment of the osteoarthritis***

**Marek Zawadzki<sup>1</sup>, Jacek Szechiński<sup>1</sup>, Adam Kowalczyk<sup>2</sup>, Dariusz Kozłowski<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup> Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny

## **Streszczenie**

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest schorzeniem społecznym o etiologii wieloczynnikowej. Jest to najczęstsza choroba reumatyczna charakteryzująca się bólem i zapaleniem wynikającym z uszkodzenia chrząstki stawowej, kości i tkanek miękkich. Częstość występowania choroby zwyrodnieniowej rośnie z wiekiem i jest zależna od obecności czynników ryzyka. Możemy wyróżnić zwyrodnienie pierwotne, o nieznanym przyczynie, występujące częściej oraz wtórne, które są naturalnym następstwem uszkodzenia w wyniku urazu, działania czynników metabolicznych czy wad wrodzonych.

Reumatoidalne zapalenie stawów jest inną układową, zapalną i autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej o nieznanym etiologii, która występuje u ludzi starszych.

Celem terapii chorób układu ruchu w starszym wieku jest szybkie i trwałe ograniczenie procesu zapalnego. Rozwój immunologii pozwolił na wzbogacenie dotychczasowej terapii. Zaowocowało to włączeniem do terapii dość licznej i dynamicznie powiększającej się grupy biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby. W artykule dokonano oceny skuteczności stosowanych leków biologicznych, głównie Lyprinolu oraz międzynarodowych wskaźników aktywności choroby pozwalających na obiektywną ocenę stanu klinicznego pacjenta. *Geriatrics 2010; 4: 21-25.*

*Słowa kluczowe: choroba zwyrodnieniowa, ból, stawy, leki biologiczne, Lyprinol*

## **Summary**

*Osteoarthritis* is a social disease with a multifactorial etiology. It is the most common rheumatic disease characterised by pain and inflammation due to an involvement of articular cartilage, bone and soft tissues. OA prevalence increases with age and depends on risk factors presence. We can distinguish primary osteoarthritis changes, with unknown reason, greater incidence and secondary changes as a result of injury, metabolic factors influence or congenital malformations.

*Rheumatoid arthritis* is a systemic, inflammatory and autoimmunologic connective tissue disorder of the unknown origin. Ineffectively treated has a chronic progressive character, leading to the inefficiency, the cripplehood and even the untimely death. For purposes of the therapy is the therefore quick and permanent limitation of the inflammatory process. The development of the immunology led to the enrichment of the previous therapy. They worked with the inclusion to the therapy of the enough numerous and dynamically increasing group of biological disease modifying antirheumatic drugs, especially Lyprinol. *Geriatrics 2010; 4: 21-25.*

*Keywords: osteoarthritis, pain, joint, biological drugs, Lyprinol*

Osoby powyżej 65. roku życia stanowią obecnie 20% populacji krajów rozwiniętych i odsetek ten rośnie wykładniczo. Wiek pacjenta nie powinien mieć wpływu na standardy postępowania leczniczego, jednak terapia starszych osób wiąże się z wieloma problemami. Pierwszym z nich jest współistnienie wielu schorzeń [1].

Drugim problemem u chorych w tej grupie wiekowej jest ból. Częstość występowania bólu przewlekłego wzrasta wraz z wiekiem i w przedziale 65-74 lat wynosi 51%, a u chorych powyżej 85. roku życia – 55%. Oprócz rozważania odpowiedniej terapii przeciwbólowej ważne jest wstępne różnicowanie, czy ma się do czynienia z bólem związanym ze zmianami zwyrodnieniowymi, chorobami psychosomatycznymi, czy towarzyszącym zmianom zapalnym lub nowotworowym.

Choroba zwyrodnieniowa stawów (OA, *osteoarthritis*) charakteryzuje się postępującym procesem destrukcji chrząstki stawowej oraz uszkodzeniem i przebudową warstwy podchrzęstnej kości. U 30% osób w wieku 45-64 lat stwierdza się zmiany radiologiczne charakterystyczne dla OA, zaś po 65. roku życia – aż u 68% osób.

Patogeneza OA jest złożona, odgrywają w niej rolę czynniki związane z przeciążeniem (mikrourazy), zużyciem i starzeniem się tkanek (apoptoza), a także mechanizmy zapalne.

Osteoporoza jest układową chorobą szkieletu charakteryzującą się zmniejszeniem odporności mechanicznej kości i rosnącym ryzykiem złamań. Złamania, zwłaszcza bliższej nasady kości udowej, wiążą się ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością. Odporność kości uwarunkowana jest jej gęstością mineralną, którą można zmierzyć za pomocą densytometrii i jakością tkanki kostnej, która jak dotąd nie podlega wiarygodnym pomiarom [1].

U chorych po 60. roku życia częściej obserwuje się także ostry początek RZS (gorączka, zajęcie wielu stawów, wysokie wskaźniki stanu zapalnego, ubytek masy ciała, szybka progresja). U starszych osób niekiedy występuje „nadrozpoznanalność” RZS ze względu na częste występowanie choroby zwyrodnieniowej rąk i obecność czynnika reumatoidalnego (u 10-25% zdrowych osób po 70. r.ż.).

Reumatoidalne zapalenie stawów rozpoczynające się w wieku późnym, tzn. po 60. roku życia, różni się prezentacją kliniczną oraz przebiegiem od reumatoidalnego zapalenia stawów rozpoczynającego się w wieku młodszym następującymi cechami: porów-

nywalną częstością zachorowania obu płci, ostrym początkiem choroby, częstym zajęciem dużych stawów (przede wszystkim barkowych) i większą aktywnością choroby. Długotrwałe badania obserwacyjne wykazały większą progresję zmian radiologicznych w stawach oraz większe upośledzenie wydolności funkcjonalnej u starszych chorych. Różnice te dotyczą głównie chorych seropozytywnych. U seronegatywnych chorych przebieg choroby jest zwykle łagodniejszy, z cechami polimiagii reumatycznej lub symetrycznego zapalenia błony maziowej rąk z towarzyszącym znacznym obrzękiem [2].

Kolejnym problemem są zmiany zwyrodnieniowe stawów (ChZS), obecnie najczęściej spotykane i jedne z najbardziej uciążliwych problemów medycznych wieku średniego i podeszłego. Stanowią one najczęstszą przyczynę obniżonej sprawności większości populacji oraz coraz częstszą przyczynę absencji zawodowej. Prawie 60% pacjentów po 35. roku życia skarży się na rozmaite bóle stawowe, co pozwala przypuszczać, że zmiany zwyrodnieniowe to nie tylko efekt starzenia się tkanek, lecz wynik dużo bardziej złożonych procesów. Według definicji podanej w 1995 roku przez Keuttnera i Goldberga na powstanie schorzenia wpływ mają zjawiska zarówno biologiczne, jak i mechaniczne. Ich wspólne działanie prowadzi do zaburzenia równowagi między syntezą chrząstki stawowej a procesem jej degradacji. Uzasadnia to nazwanie ich chorobą [3].

W farmakoterapii ChZS za lek pierwszego rzutu, najbezpieczniejszy, uważa się paracetamol. U chorych, u których odpowiedź na niego jest niedostateczna, włącza się do leczenia niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w monoterapii lub w skojarzeniu z paracetamolem. Częstość i dawki leków powinny być zależne od nasilenia bólu odczuwalnego przez pacjenta. Nie ma potrzeby stałego, przewlekłego podawania NLPZ. Stosowany NLPZ można w każdej chwili zamienić na inny lek z tej samej grupy, jeżeli nie daje spodziewanego efektu leczniczego. W związku ze spodziewanym długim okresem terapii zalecać należy leki bezpieczne, czyli preferencyjne inhibitory COX-2 (nabumeton, nimesulid oraz meloksykam) lub selektywne inhibitory COX-2 (celekoksyb). Zmniejsza to istotnie ryzyko wystąpienia objawów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego. Okazało się jednak, że selektywne inhibitory COX-2 mogą zwiększyć ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych z rynku farmaceutycznego [4].

Dlatego wśród pacjentów rośnie tendencja do zwracania się ku alternatywnym lekom przeciw scho-

rzeniom reumatycznym. Jest to prawdopodobnie spowodowane doniesieniami o toksyczności, wydawanych na receptę niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Istnieją wątpliwości dotyczące tego, czy najbardziej popularne terapie alternatywne przynoszą ulgę, czy prowadzą do działań niepożądanych.

Spośród 37 przebadanych ziołowych preparatów, siedem było równie skutecznych jak ibuprofen w teście anty-artretycznym, nie powodując krwawienia przewodu pokarmowego. Pięć z dziesięciu przebadanych produktów pochodzenia zwierzęcego było również skutecznych, bez widocznej toksyczności. W ramach określonych klas produktów, np. substancji z nasion selera lub preparatów z suszonych małży, skuteczność wahała się od zerowej do bardzo wysokiej [5].

Whitehouse i wsp. wykazali, że produkty otrzymane z „nasion” selera były albo skuteczne w działaniu przeciwzapalnym, albo prawie całkowicie nieskuteczne (sytuacja druga zdaje się dominować). Dwa konkretne typy produktów pochodzących z organizmów morskich, z nowozelandzkiego małża lub jadalnej australijskiej strzykwki (tzw. „ogórka morskiego”), podobnie wykazywały zakres siły działania odpowiednio od wysokiej skuteczności, do braku mierzalnej aktywności przeciwzapalnej.

Wiele produktów, szeroko reklamowanych, jako skuteczne w leczeniu artretyzmu (np. oleje rybne, ekstrakty z imbiru, siarczan glukozaminy), nie miały żadnego wpływu na rozwój poliartrretyzmu u szczurów, nawet po przedłużeniu dozowania (do 16 dni). Handlowa próbka Cetylu-M (ang. *cetyl meristoleate*), której przypisywano działania przeciwartretyczne u szczurów również nie wykazała żadnej aktywności [6].

W świecie nauki obecnie ogromne zainteresowanie budzi preparat lipidowy uzyskiwany z nowozelandzkiego małża zielonego *Perna canaliculus*. Laboratoria interesują się dwoma wersjami leku, którego źródłem jest małż: sucha mączka i ekstrakt lipidowy.

Około 20 lat temu pojawiła się świadomość możliwości terapeutycznych liofilizowanego małża zielonego *Perna canaliculus*. Otwarte, 4-letnie badania na pacjentach, prowadzone przez Lee i wsp., którzy nie odpowiedzieli na leki pierwszego rzutu wykazały, że jest on korzystny zarówno w reumatoidalnym zapaleniu stawów, jak również chorobie zwyrodnieniowej stawów [7]. Badania kliniczne z podwójną ślepą próbą wykazały, że przyniósł on ulgę 68% pacjentom cierpiącym na RZS i 40% cierpiącym na choroby zwyrodnieniowe stawów. Poprawa widoczna była w sile

doświadczanego bólu, stopniu porannej sztywności, mobilności nocnych bólach.

Również badacze S.L.M. Gibson i R.G. Gibson przez długi okres zajmowali się skutecznością lipidowego ekstraktu z nowozelandzkiego małża zielonego (Lyprinol) w chorobach reumatycznych i porównywali go z surową mączką z tegoż samego małża. Badanie przeprowadzono na 60 chorych, z czego 30 miało klasyczny RZS, a 30 kliniczne i radiologiczne objawy choroby zwyrodnieniowej stawów. Stwierdzono, że w oparciu o podwójnie ślepą próbę u 7-10 pacjentów na grupę zredukowano objawy o połowę. Jednakże liczbę piętnastu pacjentów na grupę uznano za liczbę nie w pełni wystarczającą.

Poprawa w porannej sztywności po okresie 3 miesięcy była znacząca we wszystkich grupach, według obliczeń nieparametryczną metodą parowania Wilcozona, testem rang, jednak nieznacząca istotnie ( $p > 0.05$ ). Nie jest to zaskoczeniem, biorąc pod uwagę niewielką ilość rozproszonych danych. Wyniki krwi w żadnej z grup nie uległy istotnej zmianie podczas badań. Aby ocenić szybkość reakcji na preparat, wyniki po miesiącu stosowania zostały porównane w grupie A i grupie B przy pomocy testu U Manna Whitneya. Statystycznie istotną poprawę zaobserwowano w indeksie stawowym i indeksie funkcjonalnym w obu grupach po 1 miesiącu, jednak nie było oczywiście różnicy pomiędzy szybkością działania stabilizowanej mączki i ekstraktu lipidowego [7,8].

W 2000 roku Whitehouse i wsp. porównali Celebrex i Vioxx – dwa inhibitory COX-2 z Lyprinolem oraz Anaproxem. Badanie eksperymentalne przeprowadzono na szczurach laboratoryjnych w dawkach 15 mg/kg masy ciała. Celebrex i Lyprinol chroniły przed sztucznie indukowanym artretycznym stanem zapalnym u szczurów w prawie tym samym stopniu (78% redukcja stanu zapalnego). Vioxx nie redukował stanu zapalnego, o ile dawka nie była znacząco zwiększana. W dużych dawkach redukował stan zapalny tylko minimalnie. Anaprox osiągnął dobre wyniki redukując stan zapalny o ponad 80%. Powodował on jednakże największą ilość działań niepożądanych z zakresu przewodu pokarmowego. Pozostałe środki nie wywoływały żadnych działań niepożądanych w przewodzie pokarmowym. Whitehouse i wsp. stwierdzili, że Lyprinol był równie skuteczny, co Celebrex i nie wykazywał żadnych działań niepożądanych [9].

Grupa dr. Whitehouse ponadto porównała również skuteczność Lyprinolu ze skutecznością leku

recepturowego – indometacyny. Wykazała, że przy dawkowaniu 5 mg/kg masy ciała, Lyprinol miał 97% skuteczność w zmniejszaniu opuchlizny. Dla porównania, indometacyna, która w takiej dawce jest toksyczna, osiągała zaledwie 83% skuteczności [10].

Lau i wsp. zorganizowali badanie metodą podwójnie ślepej próby, porównano działanie Lyprinolu z działaniem placebo w odniesieniu do symptomów oraz jakości życia pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Osiemdziesięciu pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego zostało przydzielonych losowo do jednej z grup, przyjmujących albo Lyprinol, albo placebo przez 6 miesięcy [11].

Zaobserwowano poprawę prawie wszystkich parametrów oceny artretyzmu w obu grupach, co potwierdza potrzebę prowadzenia badań kontrolowanych placebo. Efekt placebo może mieć istotne znaczenie i prowadzić do fałszywych, optymistycznych wniosków. Niemniej jednak, zaobserwowano znacząco wyższy stopień poprawy w zakresie odczuwania bólu oraz ogólnej oceny artretyzmu, dokonywanej przez pacjenta, u tych osób, które przyjmowały ekstrakt lipidowy z małży, w porównaniu do osób, które przyjmowały placebo. Ta istotna różnica utrzymała się nawet po skorygowaniu wyników o ilość paracetamolu/acetaminofenu (Tylenolu) przyjmowanego w celu kontrolowania bólu. Obserwowane to było w 4. tygodniu, co potwierdza powolne działanie ekstraktu lipidowego. Pacjenci, którzy przyjmowali Lyprinol osiągnęli również lepsze wyniki w ramach dwóch fizycznych i psychologicznych części CAIMS2-SF w tygodniu 4., co oznacza podniesienie jakości życia. Ekstrakt lipidowy z małży był bezpieczny i dobrze tolerowany przez wszystkich pacjentów [11].

Grupa lekarzy w Niemczech badała skuteczność i tolerancję względem kombinacji ekstraktu lipidowego z małża zielonego z dużymi stężeniami olejów z ryb, zawierających EPA i DHA, u pacjentów z artretyzmem reumatoidalnym. To 12-tygodniowe badanie zostało przeprowadzone na 50 dorosłych osobach, mężczyznach i kobietach. Ogólna liczba 34 pacjentów wymagała terapii farmakologicznej, przed i w czasie trwania badania. Pod koniec badania, 21 (62%) z nich było w stanie ograniczyć swoje dawki, a co najważniejsze, 13 z nich było w stanie odstawić wszystkie leki. W 12 tygodniu 38% nie miało żadnych objawów, a liczba pacjentów skarżących się na silny ból zmniejszyła się znacząco z 60% (na początku badania) do 25% na jego końcu. Specjalna kombinacja ekstraktu lipidowego z małża zielonego i wybranych kwasów omega-3 była

bardzo dobrze tolerowana, z pojedynczym przypadkiem przejściowych łagodnych nudności [12].

Kolejne prace ukazały się w numerach czasopisma *Comparative Biochemistry and Physiology*. Dotyczyły one zarówno dostępnego w handlu Lyprinolu, jak i ekstraktów z małży uzyskiwanych drogą ekstrakcji w nadkrytycznym dwutlenku węgla (CO<sub>2</sub>) i ich wpływu na poziomy COX (cykloksygenazy) i leukotrienów *in vitro*. Naukowcy donieśli, że ekstrakt - Lyprinol wykazywał silne zdolności do inhibicji COX-1 i COX-2. Jako składniki aktywne i o działaniu przeciwzapalnym zidentyfikowano wolne kwasy tłuszczowe i frakcje trójglicerydów. Według doniesień badaczy, hydroliza ekstraktów z użyciem wodorotlenku potasu lub proteaz zwiększała inhibicję COX do 10 razy. Autorzy sformułowali następujący wniosek, że wyniki potwierdzają przydatność ekstraktu z małży - Lyprinolu, jako alternatywy dla konwencjonalnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i terapii z użyciem olejów z ryb, w łagodzeniu objawów artretyzmu [13].

Podsumowując, działanie Lyprinolu wynika z synergii 4 lub 5 różnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Wraz z obecnymi kwasami: EPA (eikozapentaenowy), DPA (dokozapentaenowy) i DHA (dokozaheksaenowy), w reakcji przeciwzapalnej Lyprinolu biorą udział jeszcze 2 lub 3 kwasy o nieznannej strukturze chemicznej [14]. Wiadomo, że mechanizm działania przeciwzapalnego Lyprinolu polega na hamowaniu szlaku lipoksygenazy, odpowiedzialnej za przekształcanie kwasu arachidynowego w błonie komórkowej do leukotrienów. W ten sposób Lyprinol zapobiega migracji neutrofilii i poprawia symptomy związane z chorobami zwyrodnieniowymi, takie jak: ból, obrzęk, sztywność i gorączka, a to poprawia jakość życia starszych pacjentów.

Należy więc uwzględnić stosowanie preparatu Lyprinol w leczeniu procesów zapalnych stawów jako dodatek do stosowanych metod leczenia, co może skutkować redukcją bólu i obrzęków stawowych i umożliwić zmniejszenie dawek leków podstawowych [15].

Adres do korespondencji:

Dariusz Kozłowski  
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca  
II Katedra Kardiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7; 80-211 Gdańsk  
Tel.:(+48 58) 349 39 10  
E-mail: dkozl@gumed.edu.pl

**Piśmiennictwo**

1. Rackiewicz A. Starszy pacjent w standardach postępowania reumatologicznego. Forum Medycyny Rodzinnej 2009;3:372-9.
2. Filipowicz-Sosnowska A, Rupiński R. Reumatoidalne zapalenie stawów o początku w wieku późnym. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2008;118(Suppl):36-42.
3. Bujnarowska-Fedak M, Sabiniewicz-Wępsięć E, Steciwko A. Współczesne aspekty leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów w praktyce lekarza rodzinnego. Terapia 2010;2:53-61.
4. Leszczyński P, Pawlak-Buś K. Choroba zwyrodnieniowa stawów – epidemia XXI wieku. Farm Współ 2008;1:79-87.
5. Bednarek A, Balcer N, Samborski W, Jabłecka A. Leki biologiczne stosowane w reumatologii – część 1. Farm Współ 2009;2:156-64.
6. Whitehouse M. Oxicams: Relative safety and anti-injury effects in rats. Brit J Clin Pharmac 1986;22:111-6S.
7. Gibson R, Gibson S. Seatone in arthritis. Br Med J 1981;283:1472.
8. Lee P, Jasani MK, Dick WC, Buchanan WW. Evaluation of a functional index in rheumatoid arthritis. Scand J Rheum 1973;2:71-7.
9. Whitehouse MW, Turner AG, Davis CKC, Roberts MS. Emu oil(s): A source of non-toxic transdermal anti-inflammatory agents in aboriginal medicine. Inflammopharmacology 1998;6:1-8.
10. Whitehouse M. Call for a Trial of Lyprinol, an Over-the-Counter 5-Lipoxygenase Inhibitor. Arthritis&Rheumatism 2002;46:1969-81.
11. Lau CS, Chiu PKY, Chu EMY, Cheng IYW, Tang WM, Man RYK, et al. Treatment of knee osteoarthritis with Lyprinol®, lipid extract of the green-lipped mussel – A double-blind placebo-controlled Study. Prog Nutrition;2004;6:17-31.
12. Halpern GM. Un Anti-Inflammatoire Venu des Mers du Sud: Lyprinol [An Anti-Inflammatory from the Southern Seas: Lyprinol]. Allerg Immunol 2000;32:259-60.
13. Singh M, Hodges LD, Wright PFA, Cheah DMY, Wynne PM, Kalafatis N, et al. The CO<sub>2</sub>-SFE crude lipid extract and the free fatty acid extract from *Perna canaliculus* have anti-inflammatory effects on adjuvant-induced arthritis in rats. Part B. Comp Biochem Physiol;2008;149:251-8.
14. Brooks PM, Lowenthal RM. Chinese herbal arthritis cure and agranulocytosis. Med J Austr 1977;2:860-1.
15. Szechiński J. Leczenie chorób reumatycznych. Przegl Reumatol 2010;5.