

Porównanie wpływu stosowania kompleksu lipidowego PCSO-524™ z *Perna canaliculus* oraz oleju z ryb na intensywność bólu odczuwanego przez pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych i/lub biodrowych

Measurement of pain relief resulting from the administration of Perna canaliculus lipid complex PCSO-524™ as compared to fish oil for treating patients who suffer from osteoarthritis of knee and/or hip joints

Jacek Szechiński, Marek Zawadzki

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Słowa kluczowe: choroba zwyrodnieniowa stawów, olej z małży zielonych, olej z ryb.

Key words: osteoarthritis, oil from Greenshell Mussel, fish oil.

Streszczenie

Cel: Porównanie wpływu zażywania opatentowanego, stabilizowanego CO₂ oleju z nowozelandzkich małży zielonych *Perna canaliculus* (PCSO-524™) oraz oleju z ryb [zawierającego standaryzowaną mieszaninę kwasu eikozapentaenowego (*eicosapentaenoic acid* – EPA) – 18%, i kwasu dokozaheksaenowego (*docosahexaenoic acid* – DHA) – 12%] na łagodzenie bólu, zmiany w wyznacznikach jakości życia i bezpieczeństwo u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych i/lub biodrowych.

Materiał i metody: U 50 pacjentów w wieku powyżej 50 lat, którzy podpisali świadomą zgodę na udział w powyższym badaniu, leczonych w Poradni Reumatologicznej Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, stosowano kapsułki Lyprinol® zawierające PCSO-524™ lub kapsułki z olejem z ryb. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. U wszystkich uczestników badania rozpoznano chorobę zwyrodnieniową dużych stawów obwodowych. Charakterystykę grup przedstawiono w tabelach I i II. Tuż przed rozpoczęciem badania oraz w 4., 8. i 12. tygodniu jego trwania od pacjentów zbierano informacje dotyczące intensywności odczuwanego bólu za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS); oceny stanu zdrowia z zastosowaniem kwestionariusza oceny stanu zdrowia; ogólnego stanu zdrowia i subiektywnej oceny przebiegu choroby. Aby określić bezpieczeństwo stosowania

Summary

Aim: To compare with baseline, pain relief, changes in the indicators of quality of life and safety for osteoarthritis patients taking a patented CO₂ stabilised oil from the NZ Greenshell Mussel *Perna canaliculus* (PCSO-524™) as compared with patients taking fish oil (containing an industry standard EPA – 18% and DHA – 12% blend).

Material and methods: 50 patients older than 50 years from the Rheumatology Clinic at the Wrocław Medical University Hospital were administered randomly either Lyprinol® capsules that contained PCSO-524™ or fish oil capsules in a double-blind study. All subjects had a diagnosed history of osteoarthritis of the knee and/or the hip. The patients characteristics are presented in Tables I and II.

At baseline and then after four, eight and 12 weeks of treatment, information was collected using first, the visual analogue scale (VAS) for pain; second, the health assessment questionnaire (HAQ); and third, the patient's own overall assessment of the progression of osteoarthritis and their health condition. For patient safety control, before enrolment in the study and at the end of the study, patients had a blood cell count, ESR, ALAT and urine analysis.

Results: Patients treated with PCSO-524™ showed a statistically significant improvement of both their pain symptoms related to

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Jacek Szechiński, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Akademicki Szpital Kliniczny, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, tel. +48 71 734 33 00, faks +48 71 733 10 80

Praca wpłynęła: 31.05.2011 r.

suplementów, przed rozpoczęciem badania i po jego zakończeniu przeprowadzono analizę parametrów morfologii krwi, OB, poziomu ALAT oraz badania moczu.

Wyniki: U pacjentów, którym podawano PCSO-524™, zaobserwowano istotne obniżenie intensywności odczuwanego bólu związanego z chorobą zwyrodnieniową stawów oraz ogólną poprawę jakości życia (tab. III–V, ryc. 1 i 2). U chorych z tej grupy nie wystąpiły żadne działania niepożądane. W grupie pacjentów leczonych olejem z ryb zaobserwowano statystycznie istotną mniejszą poprawę ($p < 0,05$). Dodatkowo u niektórych z nich wystąpiły objawy niepożądane w postaci zaburzeń gastrycznych (tab. VI).

Wnioski: Po czterech tygodniach od rozpoczęcia badania u pacjentów przyjmujących kapsułki zawierające PCSO-524™ zaobserwowano statystycznie istotne obniżenie intensywności odczuwanego bólu. Lekarze mogą się spodziewać szybszych i dłużej utrzymujących się efektów leczenia oraz mniejszej liczby działań niepożądanych u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, przepisując im produkty zawierające PCSO-524™.

Wstęp

W wielu badaniach wykazano, że zarówno olej z *Perna canaliculus* (PCSO-524™), jak i olej z ryb [zawierający standaryzowaną mieszaninę kwasu eikozapentaenowego (*eicosapentaenoic acid* – EPA) – 18%, i kwasu dokozaheksaenowego (*docosahexaenoic acid* – DHA) – 12%] wykazują działanie przeciwzapalne, które może się przyczyniać do zmniejszania bólu i poprawy ruchomości stawów u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową. Mickleborough [1] w swoich badaniach nad astmą wykazał, że aby obniżyć poziom markerów stanu zapalnego, należy stosować olej z ryb w odpowiednio większych dawkach i przez dłuższy czas w porównaniu z olejem z *Perna canaliculus*. Przedstawiane badanie zostało przeprowadzone, aby porównać korzyści płynące ze stosowania oleju z *Perna canaliculus* lub oleju z ryb u pacjentów z osteoartrozą.

Koncepcja badania opiera się na dwóch wcześniejszych badaniach z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby przeprowadzonych przez Gibsona i wsp. [2] w *Victoria Infirmary* w Glasgow oraz w *Glasgow Homeopathic Hospital* [3]. W badaniach tych porównano frakcje lipidowe wyciągu z *Perna canaliculus* z pierwotnie mrożonym preparatem. Wyniki wykazały znaczne postępy w przygotowaniu ekstraktów z *Perna canaliculus*. Ulepszenia te były wynikiem pracy naukowców z Nowej Zelandii, Australii i Japonii, którym udało się stworzyć procedurę stabilizacji ekstraktu, opatentowaną później jako stabilizowana CO₂ ekstrakcja w stanie nadkrytycznym niepolarnych lipidów z nowozelandzkich małży zielonych *Perna canaliculus*.

W badaniach grupy Gibsona z lat 1998 [3] i 2000 [4] wykorzystywano stabilizowany, sproszkowany ekstrakt oraz stabilizowany olej lipidowy (oznaczany jako PCSO-524™, dostępny komercyjnie pod nazwą Lyprinol®). W badaniach tych wykazano skuteczność procesu stabi-

lizacji, dzięki czemu lekarze uzyskali dostęp do nowego, bezpiecznego i skutecznego środka leczącego objawy związane z chorobą zwyrodnieniową stawów i reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS).

W niniejszym badaniu korzystano z prac Lau z 2004 r. wykonanych na Wydziale Medycznym Uniwersytetu w Hongkongu. Lau opublikował wyniki dużego badania kontrolowanego placebo, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, w którym ocenił wpływ preparatu Lyprinol® zawierającego PCSO-524™ na leczenie osób z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych [5].

W literaturze można znaleźć również wiele informacji dotyczących wpływu oleju z ryb na obniżenie odpowiedzi zapalnej u pacjentów z astmą, zapaleniem stawów oraz stanem zapalnym wywołanym wysiłkiem fizycznym. Pozytywne wyniki wymagały zazwyczaj zastosowania 20 g oleju z ryb. Ogólnie wiadomo, że osoby, u których łatwo dochodzi do powstawania podbiegnięć krwawych, mające zaburzenia krzepnięcia krwi lub zażywające leki rozrzedzające krew, powinny stosować olej z ryb jedynie pod nadzorem lekarza, ponieważ duże dawki kwasów omega-3 mogą zwiększać ryzyko krwawień. Wiadomo również, że olej z ryb może powodować zaburzenia gastryczne. Z uwagi na znane działania niepożądane oleju z ryb oraz fakt, iż osoby biorące udział w niniejszym badaniu były w wieku średnim, zdecydowano się przeprowadzić badanie wstępne z wykorzystaniem mniejszych ilości oleju z ryb, odpowiadających dawkom przepisywanym w przypadku stosowania oleju z *Perna canaliculus*.

Pacjenci często zażywają powszechnie dostępne środki przeciwbólowe zawierające np. paracetamol czy ibuprofen, aby zmniejszyć intensywność odczuwanego bólu związanego z chorobami układu kostno-stawowego. Długotrwałe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może powodować zaburzenia ze strony układu pokarmowego oraz funkcjonowania

nerek. Udowodniono, że PCSO-524™ może być skutecznym środkiem zastępczym w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów, a w cytowanych badaniach wykazano, że jego stosowanie nie wywołuje działań niepożądanych. Duże dawki oleju z ryb mogą hamować agregację płytek. Jeśli dzięki stosowaniu mniejszej ilości oleju z *Perna canaliculus* możliwe jest uzyskanie takiego samego działania przeciwzapalnego, jak w przypadku dużych dawek oleju z ryb, to lekarze uzyskaliby bezpieczniejszą alternatywną metodę leczenia, niepowodującą ryzyka krwawień. Stosowanie oleju z *Perna canaliculus* mogłoby się również przyczynić do zmniejszenia ilości przyjmowanych środków przeciwbólowych.

Materiał i metody

Charakterystyka grupy pacjentów biorących udział w badaniu

Ochotnicy zostali wybrani spośród osób zarejestrowanych w Poradni Przychodni Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Przed przystąpieniem do badania pacjenci podpisywali zgodę na udział w badaniu. Kryteria zakwalifikowania zostały ograniczone do klinicznie zdiagnozowanej choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego i/lub biodrowego u pacjentów w wieku powyżej 50 lat, mężczyzn lub kobiet, niezażywających NLPZ w chwili rozpoczęcia badania. U osób tych potwierdzono osteoartrozę za pomocą metod radiologicznych lub innego rodzaju obrazowania. Z badania wykluczono pacjentów, u których jednocześnie występowało RZS lub inna choroba tkanki łącznej, oraz tych, którzy zażywali NLPZ. Pacjenci zażywający antykoagulanty zostali automatycznie wykluczeni z udziału w badaniu.

Początkowo w grupie badanej znajdowało się 50 osób (44 kobiety i 6 mężczyzn), z których 25 przypisa-

no losowo do grupy A, a pozostałych – do grupy B. Osoby z grupy A otrzymywały kapsułki zawierające PCSO-524™ (Lyprinol®), a z grupy B – kapsułki z olejem z ryb zawierające minimum 18% EPA i 12% DHA. Grupy były różnorodne pod względem wieku (średni wiek w grupie A wyniósł 65,58 roku, a w grupie B – 66,72 roku).

Średnia masa ciała chorych w grupie A wynosiła 78,2 kg, a w grupie B 75,7 kg. Porównanie pacjentów nie wykazało różnic statystycznie znamiennej odnośnie do wieku, płci, masy ciała, wzrostu, BMI oraz skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi.

Nie zaobserwowano również różnic dotyczących stawu dotkniętego chorobą lub intensywności odczuwanego bólu w stawach (tab. I, II).

Randomizacja

Randomizację uzyskano poprzez zakodowane oznaczenie kapsułek. Obydwa preparaty rozlano do 150 mg kapsułek o identycznym wyglądzie i zapachu. Ochotnicy zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup. Ani pacjenci, ani lekarze nadzorujący wyniki badań nie wiedzieli, który z preparatów podawano w danej grupie. Kapsułki wraz z instrukcjami dotyczącymi dawkowania (cztery kapsułki, 150 mg każda, dwa razy dziennie, tj. 1200 mg preparatu dziennie) zostały wydane pacjentom przez lekarzy w sposób losowy. Przez 3 miesiące trwania badania sposób leczenia pozostał niezmienny i w tym czasie pacjenci nie zażywali innych leków przeciwko osteoartrozie oprócz paracetamolu.

Leczenie

W leczeniu wykorzystano:

- preparat Lyprinol® (150 mg/kapsułkę) zawierający 50 mg opatentowanego, ekstrahowanego CO₂, niepolar-

Tabela I. Charakterystyka porównawcza uczestników badania z chorobą zwyrodnieniową stawów. Podział ze względu na rodzaj stawu dotkniętego chorobą dla grupy A i B

Table I. Comparative characteristics of osteoarthritis subjects by type of the afflicted joint for group A and B

Rodzaj stawu	Grupa A (PCSO-524™)			Grupa B (olej z ryb)			Suma
	liczba	grupa A (%)	grupy A + B (%)	liczba	grupa B (%)	grupy A + B (%)	
wyłącznie oba stawy kolanowe	13	52	48,15	14	56	51,85	27
wyłącznie oba stawy biodrowe	4	16	57,14	3	12	42,86	7
stawy biodrowe i kręgosłup	1	4	100	0	0	0	1
stawy kolanowe i biodrowe	0	0	0	1	4	100	1
stawy rąk i stóp	7	28	50	7	28	50	14
razem	25	100	50	25	100	50	50

Tabela II. Charakterystyka porównawcza uczestników badania z chorobą zwyrodnieniową stawów. Podział ze względu na rodzaj bólu stawów dotkniętych chorobą dla grupy A i B

Table II. Comparative characteristics of osteoarthritis subjects by joint pain type for group A and B

Lokalizacja bólu	Grupa A (PCSO-524™)			Grupa B (olej z ryb)			Suma
	liczba	grupa A (%)	grupa A + B (%)	liczba	grupa B (%)	grupa A + B (%)	
ograniczenie ruchomości stawu spowodowane bólem	17	68	48,57	18	75	51,43	35
niespecyficzna	7	28	58,33	5	20,83	41,67	12
ograniczenie ruchomości stawów kolanowych i biodrowych	1	4	50	1	4,17	50	2
razem	25	100	51,02	24	100	48,98	49

nego oleju lipidowego z mały zielonych (PCSO-524™), 99,85 mg farmaceutycznej klasy oleju z oliwek i 0,15 mg naturalnej witaminy E (substancja stabilizująca); całkowita ilość składników w kapsułce wynosiła 150 mg;

- olej z ryb (150 mg/kapsułkę) zawierający 150 mg oleju z ryb, produkowany przez Ocean Nutrition, zawierający kwasy omega-3 (18% EPA i 12% DHA).

Każdy z pacjentów został oznaczony numerem odzwierciedlającym rodzaj stosowanego suplementu.

- Grupa A – Lyprinol® – osiem kapsułek dziennie (cztery kapsułki dwa razy dziennie przez 12 tygodni).
- Grupa B – olej z ryb – osiem kapsułek dziennie (cztery kapsułki dwa razy dziennie przez 12 tygodni).

Dodatkowo ochotnicy z obu grup otrzymywali paracetamol jako lek przeciwbólowy. Każde zażycie leku przeciwbólowego było odnotowywane przez pacjentów.

Zakończenie badania

Badanie w planowanym terminie zakończyli wszyscy uczestnicy z grupy A (PCSO-524™) oraz jedynie 22 uczestników z grupy B (olej z ryb). Trzech pacjentów z grupy B zostało wykluczonych z badania z powodu pojawienia się działań niepożądanych wynikających ze stosowania oleju z ryb (biegunka, nudności, bóle brzucha, wzrost ciśnienia tętniczego). W ciągu trzech miesięcy trwania badania każdy z uczestników miał wykonane wstępne badania lekarskie oraz czterokrotnie odbył konsultację z lekarzem. Całe badanie trwało 5 miesięcy.

Protokół badania

1. Wizualna skala analogowa (*visual analogue scale* – VAS) dla samodzielnej oceny stopnia nasilenia bólu przez pacjentów

Uczestnicy badania oceniali stopień nasilenia bólu, wykorzystując 100-milimetrową wizualną skalę analogo-

wą w trakcie wizyty zerowej oraz w 4., 8. i 12. tygodniu trwania badania.

2. Kwestionariusz oceny zdrowia do samodzielnej oceny aktywności pacjentów

Kwestionariusz ten został początkowo zaprojektowany dla pacjentów cierpiących na dolegliwości ze strony stawów o podłożu zapalnym. Zawiera pytania dotyczące codziennych aktywności i ogólnej mobilności, m.in. ubierania się, wstawania, higieny osobistej, sięgania, chodzenia, jedzenia, chwytania. Oceny dokonywano w takim samym cyklu wizyt jak wyżej. Każda poprawa w wykonywaniu czynności fizycznych została uznana za ogólną poprawę jakości życia.

3. Poprawa stanu zdrowia

W podobnym schemacie wizyt chorzy uzupełniali przygotowane wcześniej wykresy.

4. Bezpieczeństwo

Na początku badania i po jego zakończeniu przeprowadzono analizę morfologii krwi (liczba leukocytów, erytrocytów, płytek krwi, stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu), aktywności aminotransferaz, wartości OB.

5. Tolerancja stosowanych suplementów

W trakcie każdego spotkania co 4 tygodnie lekarz pytał o występowanie działań niepożądanych wynikających z zażywania badanych preparatów.

6. Analiza statystyczna

Randomizowane kody zostały odczytane przez statystyka, a wyniki przeanalizowane niezależnie przez statystyka medycznego pod kątem istotności statystycznej. Analizę różnic występujących między dwiema grupami dla wyników charakteryzujących się rozkładem nieparametrycznym przeprowadzono z wykorzystaniem testu U Manna-Whitneya. Różnice w zmiennych w odniesieniu do czasu trwania leczenia zostały obliczone z wykorzy-

Tabela III. Podsumowanie wizualnej skali analogowej
Table III. Summary of the visual analogue scale (VAS)

Oceniana kategoria	Grupa A (PCSO-524™)				Grupa B (olej z ryb)			
	tydzień				tydzień			
	0	4.	8.	12.	0	4.	8.	12.
ból	66	31,56	13,28	6,88	66,39	65,46*	64,91*	61,52*
aktywność choroby	62,64	25,04	11,84	5,84	62,57	62,64*	59,67*	58,81*
ogólny stan zdrowia	62,96	25,52	13,20	6,48	62,96	62,68*	61,10*	59,19*

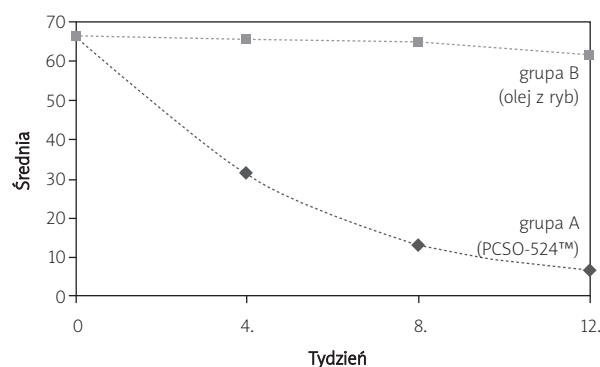
* $p < 0,05$

stanem testu ANOVA Kruskala-Wallisa dla danych o rozkładzie nieparametrycznym i testu ANOVA dla danych o rozkładzie parametrycznym. Różnice w zmiennych jakościowych zostały oszacowane za pomocą testu χ^2 oraz na podstawie różnic pomiędzy dwoma strukturalnymi testami indykatorem. Wszystkie wyniki przedstawiono jako wartość średnią \pm SD.

Wyniki

1. Wizualna skala analogowa

Po czterech tygodniach od rozpoczęcia badania pacjenci z grupy leczonej PCSO-524™ zaobserwowali istotne zmniejszenie intensywności odczuwanych dolegliwości bólowych. Im dłużej był stosowany PCSO-524™, tym pacjenci odczuwali większą ulgę i mniejszą sztywność stawów związaną z objawami choroby zwyrodnieniowej. W przypadku pacjentów otrzymujących olej z ryb nie zaobserwowano znaczącej poprawy w początkowej fazie badania. W trakcie kolejnych spotkań z lekarzem nie odnotowano statystycznie istotnej poprawy u pacjentów przyjmujących olej (tab. III, ryc. 1).



Ryc. 1. Wykres ukazujący wyniki uzyskane przy wykorzystaniu wizualnej skali analogowej dla kategorii „Ból”.

Fig. 1. Graph showing above VAS results for pain only.

2. Kwestionariusz oceny stanu zdrowia

W przypadku pacjentów, którym podawano PCSO-524™, wykazano poprawę we wszystkich kategoriach kwestionariusza. Wyniki te zostały przedstawione w tabeli IV i na rycinie 2, z uwzględnieniem poziomu istotności dla każdej wizyty.

3. Poprawa stanu zdrowia i stan choroby

U 96% pacjentów z grupy A stwierdzono korzystny wpływ PCSO-524™ na stan zdrowia. Dla porównania, w grupie B (olej z ryb) poprawę stanu zdrowia zaobserwowano jedynie u 62% pacjentów (tab. V).

4. Bezpieczeństwo

W przypadku obu grup nie zaobserwowano istotnych zmian w wartościach parametrów krwi, funkcjonowaniu wątroby czy szybkości opadania krwinek czerwonych. U chorych leczonych PCSO-524™ stwierdzono pewną poprawę parametrów morfologii krwi (zwiększyła się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i wartość hematokrytu).

5. Tolerancja

Wszyscy pacjenci z grupy A odnotowali 100-procentową tolerancję zażywanego suplementu przy jednoczesnym braku działań niepożądanych. W przypadku 8 ochotników z grupy B po czterech tygodniach od rozpoczęcia badania odnotowano wystąpienie działań niepożądanych. Trzech pacjentów zrezygnowało z dalszego udziału w badaniu, w tym 2 z powodu zaburzeń gastrycznych, 1 z uwagi na wzrost wartości ciśnienia tętniczego, a u 6 wystąpiły działania niepożądane, często o mieszanym charakterze (tab. VI).

Dyskusja

Celem niniejszego badania klinicznego była ocena porównawcza wpływu stosowania oleju z *Perna canaliculus* oraz oleju z ryb na intensywność odczuwanego bólu, jakość życia i bezpieczeństwo u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów. Uzyskane wyniki dotyczące skuteczno-

Tabela IV. Wyniki uzyskane przy wykorzystaniu kwestionariusza oceny stanu zdrowia (KOST)
Table IV. Results of the Health Assessment Questionnaire (HAQ)

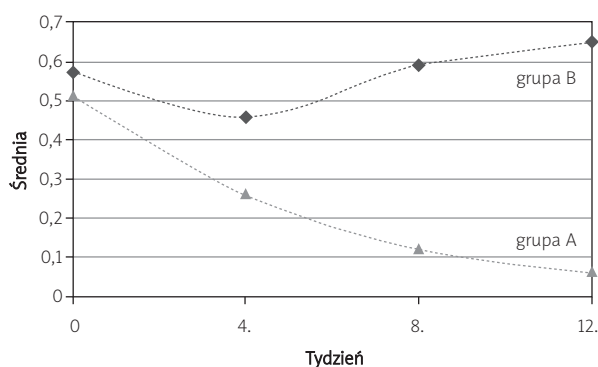
Kategoria	Grupa	Tydzień				Postęp	Istotność p
		0	4.	8.	12.		
ubieranie się	A	0,30 (0,46)	0,10 (0,25)	0	0	-0,39	< 0,05
	B	0,48 (0,60)	0,41* (0,55)	0,43* (0,55)	0,43* (0,60)	0	brak
wstawanie	A	0,54 (0,63)	0,30 (0,46)	0,10 (0,35)	0,06 (0,30)	-0,38	< 0,05
	B	0,69 (0,62)	0,55 (0,50)	0,64* (0,57)	0,67* (0,62)	0,03	brak
jedzenie	A	0,32 (0,40)	0,15 (0,19)	0,07 (0,17)	0,04 (0,15)	-0,38	< 0,05
	B	0,29 (0,42)	0,30* (0,39)	0,27* (0,47)	0,29* (0,45)	0,05	brak
chodzenie	A	0,66 (0,55)	0,34 (0,45)	0,14 (0,27)	0,08 (0,24)	-0,48	< 0,05
	B	0,65 (0,75)	0,52 (0,56)	0,62* (0,71)	0,81* (0,70)	0,09	brak
higiena osobista	A	0,47 (0,44)	0,13 (0,27)	0,05 (0,16)	0,07 (0,19)	-0,43	< 0,05
	B	0,47 (0,56)	0,39* (0,47)	0,48* (0,55)	0,56* (0,64)	0,09	brak
ogrzewanie	A	0,86 (0,59)	0,62 (0,46)	0,38 (0,42)	0,18 (0,32)	-0,49	< 0,05
	B	0,90 (0,79)	0,84 (0,61)	0,79* (0,77)	1,02* (0,81)	0,06	brak
chwytywanie	A	0,28 (0,36)	0,13 (0,30)	0,05 (0,16)	0,01 (0,07)	-0,37	< 0,05
	B	0,35 (0,44)	0,38* (0,45)	0,42* (0,51)	0,48* (0,48)	0,14	brak
aktywność ruchowa	A	0,68 (0,52)	0,33 (0,36)	0,19 (0,33)	0,06 (0,21)	-0,34	< 0,05
	B	0,86 (0,70)	0,75* (0,52)	0,89* (0,71)	0,97* (0,73)	0,14	brak
kwestionariusz oceny stanu zdrowia	A	0,51 (0,34)	0,26 (0,22)	0,12 (0,17)	0,06 (0,14)	-0,52	< 0,05
	B	0,57 (0,51)	0,46 (0,42)	0,59* (0,50)	0,65* (0,52)	0,1	brak
	razem	0,54 (0,43)	0,35* (0,33)	0,33 (0,42)	0,34 (0,47)		

Wyniki przedstawiono w postaci średniej (SD); *różnice pomiędzy grupami A i B p < 0,05

ści ekstraktu z *Perna canaliculus* okazały się podobne do otrzymanych we wcześniejszych badaniach [2–6].

U pacjentów z grupy A przyjmujących Lyprinol® zaobserwowano statystycznie istotne obniżenie poziomu odczuwanego bólu, zwiększenie mobilności i aktywności oraz 100-procentową tolerancję suplementu, przy jednoczesnym braku występowania działań niepożądanych. Dla porównania, u pacjentów z grupy B przyjmujących olej z ryb nie zaobserwowano istotnego obniżenia poziomu odczuwanego bólu, poprawy ruchliwości czy aktywności, a tolerancja wynosiła 64%. Uzyskane wyniki wymagają dalszych obserwacji i analiz.

Kompleks lipidowy PCSO-524™ jest produkowany z nowozelandzkich mały zielonych, gatunku występującego w czystych wodach wokół Nowej Zelandii. Niepolarne lipidy ekstrahowane są z mały za pomocą opatentowanej metody ekstrakcji w fazie nadkrytycznej.



Ryc. 2. Wykres ukazujący całkowite różnice między grupą A i B. Wyniki uzyskane na podstawie analizy kwestionariuszy ogólnego stanu zdrowia (KOST).

Fig. 2. Diagram showing total differences between group A and B – the results of global HAQ.

Tabela V. Poprawa zdrowia i stanu choroby (tak/nie)
Table V. Health and disease improvement (yes/no)

Poprawa	Grupa A (PCSO-524™)			Grupa B (olej z ryb)			Razem
	liczba	grupa A (%)	grupy A + B (%)	liczba	grupa B (%)	grupy A + B (%)	
tak	22	95,7	62,9	13	61,9	37,1	35
nie	1	4,3	11,1	8	38,1	88,9	9
razem	23			21			44

Tabela VI. Tolerancja leczenia
Table VI. Tolerance of treatment

Tolerancja	Grupa A (PCSO-524™)			Grupa B (olej z ryb)			Razem
	N	grupa A (%)	grupy A + B (%)	N	grupa B (%)	grupy A + B (%)	
dobra	25	100	59,52	17	73,91	40,48	42
dość dobra: zaparcie i ból brzucha w ciągu pierwszego miesiąca	0	0	0	1	4,35	100	1
dość dobra: bóle głowy, skurcze jelit, bóle w okolicy nerek	0	0	0	1	4,35	100	1
ogólnie dobra: nudności pierwszego dnia	0	0	0	1	4,35	100	1
dobra (grypa 1–6.10. i częste bóle okolicy wątroby 6–23.11.)	0	0	0	1	4,35	100	1
zła	0	0	0	2	8,70	100	2
razem	25			23			48

W latach 2006–2008 Macrides poprowadził zespół badaczy ze *School of Medical Sciences*, Uniwersytetu RMIT w Australii, którego zadaniem było przeprowadzenie analizy i wyjaśnienie przeciwzapalnych właściwości ekstraktu z *Perna canaliculus* [7]. Od tego czasu opublikowano wyniki trzech badań dotyczących PCSO-524™, które wyjaśniły skuteczność tego naturalnego produktu w leczeniu zaburzeń na tle zapalnym.

W pierwszej publikacji [8] autorzy wykazali, że PCSO-524™ jest złożoną mieszaniną lipidów, niezwykle bogatą w wolne kwasy tłuszczowe. Następnie porównano Lyprinol® z olejem z ryb i wykazano, że olej z ryb jest mniej aktywny względem COX. Udowodniono, że olej z ryb zawiera głównie cząsteczki triglicerydów bogatych w EPA i DHA, natomiast Lyprinol® jest produktem bardziej złożonym, ponieważ zawiera ponad 60 związków lipidowych. Stosowanie oleju z ryb

skutkuje uwalnianiem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (*polyunsaturated fatty acids* – PUFA), będących inhibitorami, które działają w podobny sposób, lecz w mniejszym stopniu niż Lyprinol®. Ci sami autorzy wykazali we wstępnej ocenie toksykologicznej, że ekstrakt lipidowy oraz zawarte w nim wolne kwasy tłuszczowe (WKT) mają znaczącą aktywność przeciwzapalną *in vivo*, przy jednoczesnym braku działań niepożądanych. W trzecim badaniu [9] wyizolowano frakcję WKT z ekstraktu lipidowego i zidentyfikowano poszczególne jej elementy. Znalaziono m.in. całkowicie nową frakcję wykazującą działanie obniżające poziom markerów stanu zapalnego. W najbardziej bioaktywnej frakcji zidentyfikowano również nową, strukturalnie spokrewnioną rodzinę kwasów omega-3 PUFA, zawierającą następujące PUFA: C18:4, C19:4, C20:4 oraz C21:5.

W oleju z *Perna canaliculus* najliczniej występuje związek C20:4, który został zidentyfikowany jako izomer strukturalny naśladujący kwas arachidonowy (*arachidonic acid* – AA). Nowo zidentyfikowane związki o działaniu przeciwzapalnym wydają się skuteczniej konkurować z innymi prozapalnymi kwasami tłuszczowymi w szlakach LOX i COX.

Wcześniejsza praca autorstwa Sinclaira [10] wykazała, że przeciwzapalny mechanizm działania PCSO-524™ wynika z zahamowania szlaku lipooksygenazy, odpowiedzialnego za transformację AA do leukotrienów w błonach komórkowych. W związku z tym może on zapobiegać migracji neutrofilów i przyczyniać się do zmniejszenia objawów choroby zwyrodnieniowej stawów, takich jak ból, obrzęk czy sztywność. Jest to proces powolny, gdyż pierwsze wyniki obserwuje się zazwyczaj po 4–8 tygodniach.

W badaniu autorów zaobserwowano zaskakująco szybkie zmniejszenie objawów klinicznych związanych z chorobą zwyrodnieniową stawów. Znacząca poprawa wystąpiła po 4 tygodniach od rozpoczęcia badania i utrzymywała się przez 12 tygodni jego trwania. Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami wcześniejszych badań, w których udowodniono, że frakcje lipidowe z *Perna canaliculus* mogą przynieść poprawę objawów klinicznych u pacjentów z RZS w czasie krótszym niż miesiąc [4].

Wiele opublikowanych danych [5] potwierdza tezę, iż nienasycone kwasy tłuszczowe n-3 (PUFA), zwłaszcza EPA (20:5n-3), są istotnymi modyfikatorami odpowiedzi immunologicznej/zapalnej w organizmie gospodarza. Dane z literatury wskazują również na potrzebę stosowania większych dawek n-3 PUFA przez dłuższy czas, aby uzyskać pożądaną skuteczność w terapii chorób charakteryzujących się zaburzeniami układu immunologicznego. W badaniach Olveira przedstawiono wyniki działania oleju z ryb stosowanego przez 12 miesięcy. W przypadku oleju z *Perna canaliculus* można stwierdzić, że jego stosowanie przyczynia się do uzyskania szybszych i bardziej znaczących wyników przy zastosowaniu mniejszej dawki. U pacjentów przyjmujących olej z ryb przez 12 miesięcy nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie działań. Mogło to wynikać z zastosowania zbyt małej dawki oleju z ryb lub krótkiego czasu trwania badania. Autorzy niniejszej pracy nie zalecają stosowania dużych dawek oleju z ryb u osób starszych.

W przypadku pacjentów z analizowanej w pracy grupy A zaobserwowano również mniejsze zapotrzebowanie na paracetamol w trakcie trwania badania. Dla porównania, w grupie A jedynie 6 pacjentów zdecydowało się na zażywanie paracetamolu (36%), natomiast w grupie B, aby zredukować intensywność bólu, po paracetamol sięgnęło 64,64% pacjentów.

Podsumowanie

Stabilizowany olej z *Perna canaliculus* jest pierwszym znanym naturalnym inhibitorem LOX. Jego aktywność została oceniona w wielu badaniach klinicznych, w trakcie których nie odnotowywano występowania żadnych działań niepożądanych wynikających ze stosowania tego produktu.

Pacjenci z grupy A w ciągu pierwszych 4 tygodni trwania badania pozytywnie ocenili skuteczność PCSO-524™ w odniesieniu do intensywności odczuwanego bólu oraz uznali, że stosowanie tego preparatu wpłynęło korzystnie na jakość ich życia. W dalszej części trwającego 12 tygodni badania pacjenci z grupy A odnotowywali ciągłe zmniejszanie się intensywności dolegliwości bólowych. W przypadku stosowanego przez 12 tygodni oleju z ryb nie zaobserwowano tak znaczących wyników pozytywnych. Biorąc pod uwagę potencjalne działania niepożądane, duże dawki i długotrwały proces leczenia związany ze stosowaniem oleju z ryb, można uznać stabilizowany olej z *Perna canaliculus* za bezpieczniejszy i szybciej działający lek z wyboru, bardzo korzystny dla pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów.

Uczestnicy z grupy B, zażywający olej z ryb, będą kontynuować udział w badaniu w tych samych warunkach co pacjenci z grupy A stosujący PCSO-524™. Uzyskane wyniki zostaną przedyskutowane i następnie opublikowane.

Podziękowania

Niniejsze badanie zostało częściowo sfinansowane przez Pharmalink International Ltd. Firma ta dodatkowo dostarczyła kapsułki wykorzystane w badaniu. Firma Biovico sp. z o.o. zorganizowała badanie i współkoordynowała jego przebieg oraz istotnie pomogła w tłumaczeniach.

Autorzy chcieliby szczególnie podziękować dr Sheili Gibson, która tworzyła badanie i brała udział w pierwszym chronologicznie badaniu dotyczącym *Perna canaliculus* opublikowanym w 1980 r., a także w późniejszych badaniach.

Dziękujemy również dr Justynie Pawłowskiej z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za pomoc w wykonaniu analizy statystycznej.

Piśmiennictwo

1. Mickleborough TD, Lindley MR, Ionescu AA, Fly AD. Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest* 2006; 129: 39-49.
2. Gibson RG, Gibson SL, Conway V, Chappell D. *Perna canaliculus* in the treatment of arthritis. *Practitioner* 1980; 224: 955-960.

3. Gibson SL, Gibson RG. The treatment of arthritis with a lipid extract of *Perna canaliculus*, a randomised trial. *Complementary Ther Med* 1998; 6: 122-126.
4. Gibson SL. The effect of a lipid extract of the New Zealand green-lipped mussel on three cases of arthritis. *J Altern Complement Med* 2000; 6: 351-354.
5. Lau CS, Chiu PKY, Chu EMY, et al. Treatment of knee osteoarthritis with Lyprinol®, lipid extract of the green-lipped mussel – a double-blind placebo-controlled study. *Progress Nutr* 2004; 6: 17-31.
6. Cho SH, Jung YB, Seong SC, et al. Clinical efficacy and safety of Lyprinol, a patented extract from New Zealand green-lipped mussel (*Perna canaliculus*) in patients with osteoarthritis of the hip and knee: a multi-centre two-month clinical trial. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003; 35: 212-216.
7. McPhee S, Hodges LD, Wright PF, et al. Anti-cyclooxygenase effects of lipid extracts from the New Zealand green-lipped mussel, *Perna canaliculus*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2007; 146: 346-356.
8. Singh M, Hodges LD, Wright PF, et al. The CO₂-SFE crude lipid extract and the free fatty acid extract from *Perna canaliculus* have anti-inflammatory effects on adjuvant-induced arthritis in rats. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2008; 149: 251-258.
9. Treschow AP, Hodges LD, Wright PF, et al. Novel anti-inflammatory ω -3 PUFAs from the New Zealand green-lipped mussel, *Perna canaliculus*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2007; 147: 645-656.
10. Sinclair AJ, Murphy KJ, Li D. Marine lipids: overview new insights and lipid composition of Lyprinol®. *Allerg Immunol (Paris)* 2000; 32: 261-271.