

А.Є. ПЕДАЧЕНКО

РЕЗУЛЬТАТ ЗАСТОСУВАННЯ БІСФОСФОНАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА КОХЛЕАРНИЙ ОТОСКЛЕРОЗ

*Від. мікрохірургії вуха та отонейрохірургії (зав. – проф. Ю.О. Сушко)
Держ. установи „Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
АМН України” (дир. – чл.-кор. АМНУ, проф. Д.І. Заболотний)*

На етапі сьогодення знаходить широке застосування у клінічній практиці зовсім новий клас препаратів, який має сильний вплив на кісткову тканину, – бісфосфонати (Watts et al., 1990). Бісфосфонати характеризуються подвійним вуглець-фосфатним зв'язком. Вони зупиняють спричинену остеобластами резорбцію кісткової тканини. В результаті лікування бісфосфонатами формується кістка нормальної якості без порушення мінералізації. Присутність Р-С-Р структури визначає резистентність цієї групи препаратів до гідролізу і обмежує здатність проникати крізь клітинні мембрани, що пояснює низьку токсичність бісфосфонатів (Watts, 1994). Бісфосфонати – аналог пірофосфатів, які мають спільний „фосфор-вуглець-фосфор”. Вони стійкі до дії лужних фосфатів. Приблизно 20-60% поглинутого препарату концентрується в активній кістці (Harris et al., 1993), а залишок швидко виводиться незмінним з сечею. В експериментальних досліджах було показано, що ці препарати концентруються на поверхнях резорбції кістки під остеобластами у ділянках активної перебудови кістки. Це сповільнює діяльність остеобластів, коли вони затримують бісфосфонат-речовину, що проявляється місцевим ефектом і/або ефектом внаслідок залучення всередину клітини, але без деструкції самої клітини. Місцевий ефект включає припинення утворення кислоти, лізосомальних ферментів, пірофосфатази і синтезу простагландинів. Є також докази того, що бісфосфонат, коли потрапляє в остеобласт, пригнічує остеобластичну активність. Серологічний період напіврозпаду –

приблизно 2 години; період напіврозпаду у кістці – значно довший. В процесі резорбції остеокласти можуть втратити активність, що визначається відсутністю гофрованої кайми, яка характеризує активну резорбцію кістки, бо в цій ділянці відбувається виділення остеокластами лізосомальних ферментів (в тому числі кислій фосфатази, проколагенази) і вугільної кислоти. Тобто буде знижуватись частота активації окремих ремоделюючих одиниць, що далі призведе до нормалізації балансу між формуванням і резорбцією кістки. Зменшення кількості резорбованої кістки пов'язане із збільшенням знов сформованої нормальної кістки, що викликає зростання кісткової маси, підвищення її мінеральної щільності при лікуванні бісфосфонатами.

Бісфосфонати зменшують остеокластичну діяльність в ділянках отосклеротичного ураження, зменшуючи, таким чином, вміст ферментів в рідині внутрішнього вуха і токсичний вплив на волоскові клітини (Petrovic, Stutzman, 1982.) Ця фармакотерапевтична група препаратів – регулятор кальцієвого обміну. Серед їх фармакологічних властивостей – наступні:

- регуляція кальцієвого обміну, попередження значного виходу кальцію з кістки, а тим самим попередження остеопорозу;
- попередження патологічної кальцифікації м'яких тканин;
- запобігання кристалоутворенню, а також росту і агрегації кристалів кальцієвих солей у сечі;
- попередження рецидивного каменеутворення шляхом усунення можливості

формування нерозчинних солей кальцію;

- властивість прискорювати виведення важких металів – свинцю, олова, сурми, стронцію, магнію, кремнію;
- не порушують балансу мікроелементів.

Бісфосфонати стійкі до впливу лужних фосфатів. Їх структура зменшує мембранну проникність до 1-10% поглинання в шлунково-кишковому тракті. Приблизно 20-60% поглинутого бісфосфонату концентрується в активній кістці, а залишок швидко виводиться незмінним з сечею.

У 1991 р. було вперше застосовано лікування хворих на остеопороз бісфосфонатом – етідронатом. Етідронат – найбільш вивчений бісфосфонат (Kennedy et al., 1992; Kenneth et al., 1997). Безперервна терапія при постменопаузному остеопорозі мала негативний результат: у хворих виникла остеомаляція. Потім вчені застосували циклічні режими приймання етідронату. Нещодавно проведене багатоцентрове дослідження довело, що переривчаста циклічна терапія етідронатом (400 мг/добу 2 тижні, кожні 13 тижнів, в поєднанні з кальцієм і вітаміном D) протягом 4 років призводить до збільшення мінеральної щільності кісткової тканини хребта і стегна (відповідно, на 4 і 2% вище показників в контрольній групі) (Axelrod, Teitelbaum, 1994). На етапі сьогодення вчені зосередили свою увагу на таких нових бісфосфонатах, як алендронат, тілудронат, памідронат і різендронат.

Активність різних бісфосфонатів відрізняється. Є також розбіжності при порівнянні активності з різноманітними системами тестів (В.В. Поворознюк и соавт., 2002). У перспективі їх клінічного застосування викликають цікавість нові бісфосфонати з мінімальним негативним впливом на мінералізацію і вираженим антирезорбтивним ефектом. В цьому аспекті бісфосфонати демонструють значну активність без збільшення дії на мінералізацію кістки або зміни їх спорідненості з гідроксиапатитом. Памідронат має приблизно у 100 разів більшу дію, ніж етідронат, щодо запобігання резорбції метафіза у пацюків (табл. 1). Алендронат у 10 раз більш потужний, ніж памідронат. Є деяка залежність активності бісфосфонатів від довжини бічного ланцюга. Однак збіль-

шення довжини бічного ланцюга понад 4 атоми вуглецю призводить до зменшення їх активності (наприклад, нерідронат). Розширення антирезорбтивної дії може бути досягнуто додаванням бічних ланцюгів до аміногрупи (ібандронат) або циклічною заміною, особливо тією, що містить азот (різендронат).

Таблиця 1

Бісфосфонати	Активність
Етідронат	1
Клодронат	10
Тілудронат	10
Памідронат	100
Алендронат	1000
Різендронат	5000
Ібандронат	10000
Золендронат	20000

В останні роки збільшився інтерес до можливості використання бісфосфонатів при остеопорозі. Всі представники даної групи лікувальних препаратів здатні вагомо уповільнювати перебудову кісткової тканини. При цьому препарати останніх генерацій здійснюють вагомий вплив на резорбцію кісткової тканини.

Алендронат, як показують проведені дослідження, має досить широке терапевтичне вікно. Він відносно безпечний і досить ефективний щодо попередження втрати кісткової тканини. Дослідження ефективності фосамакса (алендронат натрію) протягом 3 років у 994 постменопаузних жінок з остеопорозом показало, що препарат викликає значне збільшення мінеральної щільності кісткової тканини на всіх ділянках скелету (від 2,2 до 8,8%). Найбільший ефект зафіксований у хребті. Крім того, при дослідженні впливу препарату на попередження остеопорозних переломів (FIT) фосамакс на 51% знизив частоту виникнення переломів стегна, на 47% – нових компресійних переломів тіл хребців, на 90% – множинних (2 і більше) переломів тіл хребців.

Матеріал і методи

У відділі мікрохірургії вуха та отонейрохірургії Державної установи „Інститут отоларингології” АМН України проведено лікування хворих на кохлеарний отосклероз, підтверджений високорозрізноюю комп’ютерною томографією. Для лікування використовувався фосамакс (виробник – фірма Мерк Шарп і Доум Б.В, країна-виробник – Нідерланди. Наказ №130 від 20/03. – 2006. Реєстрація №UA/4299/01/01. Дата реєстрації з 20/03/06 по 20/03/11.). Лікування бісфосфонатами пацієнтів з кохлеарним отосклерозом виконувалось із підтвердженням за допомогою високорозрізноюю КТ діагнозом. Найбільш інформативними для оцінки ефективності проведеного лікування були хворі, у яких КТ-грами висвітлювали ділянки розрідження кісткової щільності (зони отоспонгіозу). Призначення бісфосфонату проводилось:

1. При верифікованих отоспонгіотичних осередках. Для спонгіотичної фази характерний різноманітний ступінь розповсюдження, тому саме порівняння розміру ділянок спонгіозу до і після лікування було основним показником ефективності застосованого бісфосфонату.

2. За наявності склеротичних осередків у хворих, котрі скаржились на поступову втрату слуху (ці випадки можна пояснити існуванням, поряд з великими склерозованими осередками, „гістологічного” отоспонгіозу, який знаходиться поза межами чутливості комп’ютерного томографа).

3. У візуалізованих випадках поєднання в одній кістковій капсулі внутрішнього вуха спонгіотичної і склеротичної фази отосклеротичного процесу.

По завершенні курсу лікування у хворих проводилось КТ дослідження області пірамід вискових кісток і тональна аудіометрія. Кожна КТ-грама оцінювалась і порівнювалась з попереднім дослідженням. Якщо зони розрідження кісткової тканини після лікування на всіх КТ-грамах виявлялись меншими за розмірами порівняно з попередніми даними, це свідчило про позитивну динаміку. Можливо, що процес активної перебудови кісткової тканини гальмувався і переходив у неактивну склеротичну стадію.

За відсутністю візуалізованих змін основним критерієм оцінки проведеної терапії було повторне аудіометричне дослідження, а також суб’єктивне відчуття хворого щодо прогресування втрати слуху, динаміки змін вушного шуму та вестибулярних розладів. Об’єктивне покращання слухової функції свідчить про позитивні зміни (>10 дБ в зоні мовних частот) або стабілізацію прогресуючої втрати слуху.

Фосамакс був використаний для лікування 38 осіб з клінічним діагнозом кохлеарного отосклерозу, який характеризувався прогресуючою сенсоневральною приглухуватістю. Обстежено 25 жінок і 13 чоловіків віком від 18 до 69 років. 24 пацієнти мали попередньо верифікований отоспонгіоз. Комп’ютерні томограми у таких хворих характеризувалися наявністю ділянок розрідження кісткової щільності (зон спонгіозу). У 2 осіб спостерігалось поєднання двох фаз процесу в капсулі внутрішнього вуха, а для 12 був притаманний склеротичний тип ураження за даними високорозрізноюю КТ. Призначення фосамаксу пацієнтам із склеротичними осередками мало сенс у випадках, коли вони скаржились на поступову втрату слуху (ці спостереження можна пояснити існуванням, поряд із склерозованими осередками, „гістологічного” отоспонгіозу, який знаходиться поза межами чутливості комп’ютерного томографа). Хворі приймали препарат за схемою: 1 таблетка на добу, через 2 години після прийому їжі протягом 6 місяців, через кожні 2 тижні робився інтервал протягом 2 тижнів. Під час інтервалів у прийомі фосамаксу обстежуваним призначався вітамін Д і елементарний кальцій. Повторна комп’ютерна томографія проведена у всіх 38 пацієнтів. Кожна КТ-грама оцінювалась і порівнювалась з попереднім дослідженням.

Результати дослідження

У табл. 2 наведено динаміку змін, які спостерігались за даними високорозрізноюю КТ.

Як видно з цієї таблиці, при застосуванні бісфосфонату (фосамакс) для лікування хворих з кохлеарною формою отосклерозу спостерігається зменшення розмірів осередків за даними КТ дослідження в групі

осіб з верифікованими ділянками отоспонгіозу. При аналізі повторних КТ-грам у пацієнтів із склеротичними осередками змін не виявлено. При змішаній формі, тобто при поєднанні в одній капсулі внутрішнього вуха осередків як склерозованої, так і спонгіотичної кістки рентгенологічно виявлених змін також не було, однак не можна стверджувати, що фосамакс не спричиняє рекальцифікації і склерозування у хворих із спонгіозними і склерозованими осередками в одній вушній капсулі через невелику кількість пролікованих пацієнтів з цією патологією. Оскільки в літературі немає даних про результати застосування бісфосфонату при кохлеарному отосклерозі, які оцінювались по повторних КТ-грамах, ми не можемо оцінити можливу причину відсутності ефекту у ряду хворих – у 5 (13,2%) в групі із спонгіотично ураженою кістковою капсулою внутрішнього вуха і у 2 (5,3%) з поєднанням в одній кістковій капсулі двох фаз отосклеротичного процесу.

Аудіометричне дослідження проводилось після закінчення прийому фосамакса. Повторна тональна аудіометрія виконувалась двічі – через 7 міс від початку лікування і 6 міс потому. За даними аудіометрії (таблиця 3), стабілізація прогресування погіршення слуху виникла у 36 пацієнтів: у 24 із спонгіотичними осередками, у 2 – з наявністю в кістковій капсулі осередків склерозу і спонгіозу, а також у 10 – із склеротичними осередками і прогресуючим падінням слуху. Погіршення слуху відмітили 2 хворих із склеротичними осередками і прогресуючим падінням слуха, що аудіометрично зафіксоване лише у 1 з них. Однак погіршення, яке спостерігалось по повітряній і кістковій провідності, було зафіксовано в межах 10дБ порівняно з початковою аудіограмою. У 1 хворого погіршення мало суб'єктивний характер. Не дивлячись на відсутність помітних змін при склерозованій формі ураження, у більшості обстежуваних цієї групи – у 10 (83,3%) процес прогресуючого падіння слуху припинився.

Таблиця 2

Результат прийому бісфосфонату (фосамакс) за даними високорозрізняючої комп'ютерної томографії

Тип процесу	Зменшення розміру осередків		Збільшення розмірів осередків		Без змін		Загальна кількість	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	N	%
Спонгіозний	19	79,2	0	0	5	20,8	24	63,1
Склерозний	0	0	0	0	12	100	12	31,6
Змішаний	0	0	0	0	2	100	2	5,3
Всього	19	50	0	0	19	50	38	100

Таблиця 3

Результати застосування препарату „Фосамакс” у 38 пацієнтів за даними аудіометричного дослідження

Тип процесу	Динаміка змін за даними аудіометричного дослідження				Всього	
	стабілізація прогресування падіння слуху		погіршення слуху			
	число хворих					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Спонгіозний	24	100	0	0	24	63,1
Склерозний	10	83,3	2	16,7	12	31,6
Змішаний	2	100	0	0	2	5,3
Всього	36	94,7	2	5,3	38	100

Висновки

На етапі сьогодення бісфосфонат фосамакс виявився препаратом вибору для лі-

кування хворих на кохлеарний отосклероз дякуючи його здатності гальмувати прогресування падіння слуху.

1. Поворознюк В.В., Никоненко П.И., Григорьева Н.В. Бисфосфонаты в профилактике и лечении остеопороза // Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение. – Харьков, 2002.
2. Watts N, Harris S, Genant M, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. Med. – 1990. – Vol.323. – P. 73-79.
3. Watts N. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates // Rheum. Dis. Clin. N. Am. – 1994. – №20(3). – P. 717-34.
4. Harris S., Watts M., Jackson R. et al. Four year study of intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: Three years of blinded therapy followed by one year of open therapy // Am. J. Med. – 1993. – Vol. 95. – P. 557-567.
5. Petrovic A.G., Stutzman J.J. Biphosphonates: A potential medication for evolutive otospongiosis // in Donath A, Courvoisier B(eds): Symposium CEMO, Centre d'Etude des Maladies Osteoarticulaires de Geneve 4. Nyon, Switzerland, Editions Medicine et Hygiene, Geneve. – 1982. – P. 417-422.
6. Kennedy D., Hoffer M., Holliday M. The effects of etidronate disodium on progressive hearing loss from otosclerosis // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1992. – Vol. – P. 461-467.
7. Kenneth H. Brookler, MD; Hasan Tanyeri, MD: Etidronate for the Neurotologic Symptoms of otosclerosis: Preliminary study // ENT-Ear, Nose and Throat Journal. – 1997. – June.
8. Axelrod D.W., Teitelbaum S.L. Results of long-term cyclical etidronate therapy: bonehistomorphometry and clinical correlates // J. Bone Miner. Res. – 1994. – Vol.9, (Suppl.1). – P. 136.

Надійшла до редакції 26.11.07.

© А.С. Педаченко, 2007

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИСФОСФОНАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОХЛЕАРНЫМ ОТОСКЛЕРОЗОМ

Педаченко А.Е. (Киев)

Резюме

Клиническими, рентгенологическими методами исследования обоснована целесообразность применения фосамакса при верифицированном кохлеарном отосклерозе. Эффектом его использования была стабилизация прогрессирования падения слуха у 36 (94,7%) пациентов. Таким образом, бисфосфонаты являются препаратами выбора при лечении больных кохлеарным отосклерозом благодаря их свойству переводить активные очаги поражения в неактивные.

BISPHOSPHONATES USAGE RESULTS FOR TREATMENT OF SUBJECTS WITH COCHLEAR ATHEROSCLEROSIS

Pedachenko A.E. (Kiev)

Summary

With the help of clinical and roentgenological study methods the usage of phosamax in cases of verified cochlear atherosclerosis was grounded. The result was the stabilization of progressed hearing decrease in 94.7% of patients. Thus, biphosphates are the choose medication for cochlear atherosclerosis treatment thanks to their ability to transfer the active lesion focuses into inactive.