

"УТВЕРДАЮ"
Зам.директора по науке
проф.Г.И.Назаренко
Назаренко
11.02.1994 г.

Отчет о клиническом испытании лекарственного препарата КСИДИФОН.
(Центральный научно-исследовательский институт травматологии и
ортопедии им.Н.Н.Приорова)

Отечественный бисфосфонат - калий натриевая соль I-гидроциэтилиденфосфоновой кислоты, применяемая внутрь в виде 2 % раствора, имеет коммерческое название "КСИДИФОН". Этот препарат применялся в клинике костной патологии взрослых ЦИТО у 45 больных с системным остеопорозом и назначался из расчета 3-10 мг. на 1 кг. массы в сутки. Больные получали препарат прерывистым или постоянным курсом. Анализ результатов проводился в сроки 3, 6, 12, и 24, реже - 36 мес.

КСИДИФОН назначали за 30 мин. до еды. Придавая большое значение дефициту кальция в "запускании" механизмов системного остеопороза и, учитывая его недостаточное потребление с пищей в условиях, всем больным одновременно и всегда постоянным курсом назначали глюконат кальция в суточной дозе 1,5-2 г. Кроме того, с профилактической целью для нивелирования известной способности КСИДИФОНА накапливать в клетках перекисные соединения больные получали физиологические дозы витамина Е

Лечение КСИДИФОНОМ проводилось у 45 больных с различными формами системного остеопороза, причем часть из них в течение первого года получали препарат прерывистым, часть - постоянным курсом. При длительности лечения более года (20 из 45 больных) препарат назначался только прерывистым курсом. В этих случаях после одного-двух месяцев приема назначали соответственно перерыв в течение одного месяца. Часть больных получала препарат по следующей схеме: 2 мес. пить и 1 мес. перерыв. Из 20 больных, получавших КСИДИФОН сроком более 1 года, 17 принимали его в течение 2-х лет, 3 человека - 3-х лет. При длительности приема более 2-х лет КСИДИФОН назначался по схеме: 2 мес. пить, 4 мес. перерыв, т.е. 2 курса в год, как поддерживающая терапия.

Спустя 3 мес. от начала лечения, независимо от того назначался препарат постоянным или прерывистым курсом, уменьшение болевого синдрома отметили 33,3 %, к 6-му месяцу - еще 62,2 %, к концу года - еще 4,5 % больных. Уменьшение болевого синдрома способствовало увеличению физической и двигательной активности (таблица I).

Таблица I

Аналгезирующий эффект КСИДИФОНА при использовании у больных системным остеопорозом

Фармпрепарат	Уменьшение болевого синдрома (в % от числа наблюдений)				Без изменений (в % от числа наблюдений)	
	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	12 мес.	24 мес.
КСИДИФОН	33,3 n= 45	95,5 n= 45	100/17,8 ^X n= 45	100/15 ^X n= 45		
	Х = периодические обострения, боль слабая					

Пребывание на ногах и ходьба, в свою очередь, имели немаловажное значение для стабилизации процесса. Уменьшение болевого синдрома проявлялось не только отказом от анальгетиков, но и наличием длительных периодов отсутствия боли. Полное прекращение боли к концу первого года лечения отметили 10 человек из (22,2 %), у 60 % больных сохранились периодические слабые боли, которые не мешали им выполнять работу по дому, длительно находиться на ногах. Часть пациентов в это время уже смогла вернуться к выполнению работы по профессии. В 17,8 % случаев болевой синдром уменьшился, но полностью не исчез, периодически пациенты отмечали его обострение.

Из 20 больных, получавших КСИДИФОН прерывистым курсом длительностью 1,5-2 года, стойкий обезболивающий эффект выявлен у 85 %, у 15 % оставались периодические нерезкие боли, которые, однако, не требовали приема обезболивающих препаратов, сохранялась двигательная активность и работоспособность. Нерезкие боли сохранялись и у одной из трех больных, получавших препарат более трех лет. До начала лечения эта больная нуждалась в постороннем уходе, не могла самостоятельно встать с постели (интенсивность боли 5 баллов). Спустя 3 года боль появлялась периодически, интенсивность ее не превышала 2-х баллов; больная могла выполнять работу по дому, обслуживая не только себя, но и свою семью (Таблица I.I).

Таблица I.I

Применение КСИДИФОНА при системном остеопорозе

Форма системного остеопороза	Число больных	Длительность лечения	Побочные явления	Применение (не зависимо от формы остеопороза)
Постменопаузальная	22/17*	1-3 года	—	1. 2 % раствор КСИДИФОНА назначали из расчета 3-10 мг. на 1 кг. массы больного в сутки.
Сенильная	5/2	1-2 года	—	
Стероидная	1/0	1-2 года	—	2. При длительности лечения более года препарат назначался только прерывистыми курсами.
Остеопороз на почве сахарного диабета	1/1	2 года	—	
Остеопороз у лиц молодого и среднего возраста	13/II	1-3 года	—	3. При прерывистом курсе в течение 1-2 лет применяли схемы: - 1 мес. пить, 2 мес. перерыв; - 2 мес. пить, 2 мес. перерыв; - 2 мес. пить, 1 мес. перерыв.
Транзиторная ювенильная	3/3	1-2 года	—	4. При прерывистом курсе лечения более 2-х лет использована схема: - 2 мес. пить, 4 мес. перерыв.

Всего: 45/34

* - Число больных, получавших лечение прерывистым курсом.

При контрольном рентгенологическом обследовании спустя 6 мес. от начала лечения новые переломы (Таблица 2) имели место в 8,8 %, спустя 6-12 мес. - у 6,6 % больных и спустя 12-24 мес. - в одном случае (2,2 %). Через 1,5-2 года от начала лечения новый компрессионный перелом тела позвонка обнаружен у одной больной. В то же время спустя 12 мес. от начала лечения у больной с перестроичными переломами шеек бедренных костей без смешения отломков перестала прослеживаться зона перелома с одной стороны и

сохранялась только по медиальному краю шейки другой бедренной кости.

Таблица 2

Частота переломов у больных системным остеопорозом
(в процентах) на фоне лечения КСИДИФОНОМ

Частота перелома	Длительность лечения (мес.)		
	6 мес.	12 мес.	12-24 мес.
	8,8 %	6,6 %	2,2 %

Повторные биохимические исследования, выполненные в динамике показали (Таблица 3), что спустя 6-12 мес. от начала лечения уровень кальция снизился у 36,3 % больных, получавших КСИДИФОН постоянно, и у 29,4 % - при лечении прерывистым курсом.

В ранние сроки от начала лечения (3-6 мес.) выявились тенденции к увеличению активности щелочной фосфатазы, которая к концу года оказалась повышенной у 27,3 % больных, получавших лечение постоянным и у 38,2 % - при лечении прерывистым курсом.

Таблица 3

Изменение уровня кальция и активности щелочной фосфатазы под влиянием КСИДИФОНА у больных системным остеопорозом

Препарат	Увеличение активности щелочной фосфатазы			Гипокальциемия на фоне лечения		
	6 мес.	12 мес.	24 мес	6 мес.	6-12 мес.	24 мес
КСИДИФОН	—	27,3%* / 38,2**	—	—	36,3%/29,4	—

* - постоянный курс лечения I год,

** - прерывистый курс лечения I год.

Лечение КСИДИФОНОМ способствовало нормализации экскреции с мочой оксипролина, уровень которого до лечения был повышен у 5 из 45 больных. В то же время у 22 % больных в различные сроки от

начала лечения отмечено увеличение выведения с мочой кальция. Это не сказывалось на клиническом течении (т.е. сохранялся достигнутый терапевтический эффект), не выявлено зависимости кальциурии и от особенностей изменения параметров костной ткани. Повышенное выделение кальция с мочой при воздействии низких доз КСИДИФОНА отмечалось ранее в эксперименте на животных. Авторы объясняли этот феномен уменьшением выделения кальция через кишечник, т.к. КСИДИФОН, образуя с кальцием легкорастворимые соединения, увеличивал его всасывание. Возможность подобного объяснения подтверждалась тем, что кальциурия наблюдалась только у больных с нормальным уровнем кальция в крови.

На фоне лечения КСИДИФОНОМ не изменялся уровень фосфата крови, его экскреция с мочой и тубулярная реабсорбция.

Независимо от длительности приема и дозы препарата ни в одном случае не выявлено побочных влияний КСИДИФОНА. Изменение минеральной насыщенности под влиянием КСИДИФОНА исследовано у 5 больных с помощью монофотонной и 3 - двуфотонной абсорбциометрии. Спустя год от начала лечения в костях предплечья в 3-х случаях выявлено достоверное снижение содержания минералов, в 2-х - изменение оказалось недостоверным. В костях голени содержание минералов не изменилось в 4-х и недостоверно увеличилось в одном случае. Снижение минералов в костях предплечья отмечено у больных с исходно нормальным (1) или повышенным (2 случая) их уровнем, недостоверное увеличение в костях голени имело место у больной с очень низким исходным уровнем. В одном из 5 случаев при повторном исследовании содержания минералов в костях предплечья и голени, спустя 2 года найдено достоверное увеличение (в пределах 8 %).

Отмеченное во всех случаях увеличение минералов в L₂-L₄ оказалось недостоверным. У 2-х больных также недостоверным оказалось изменение содержания минералов в шейке бедра, в одном - достоверно - (8,7 %) увеличилось.

Гистоморфометрическая оценка изменений параметров костной ткани при воздействии КСИДИФОНА

Количественная оценка изменений параметров костной ткани под влиянием КСИДИФОНА проводилась у 14 больных, 10 из них получали препарат в течение одного года, 4 - в течение 2 лет. В течение первого года из 14 больных 10 принимали КСИДИФОН прерывистым, 4-

постоянным курсом.

Как видно из (Рисунка I) у 7 больных (случаи I, 2, 3, 4, 7, 12, 14) под влиянием КСИДИФОНА снижение или увеличение объема губчатой кости оказалось недостоверным, что расценено нами как прекращение потери кости и достижение терапевтического эффекта. У 3-х больных (случаи 5, 8, 13) выявлено достоверное снижение объема губчатой кости. В течение первого года лечения не выявлено зависимости изменения объема губчатой кости от назначения препарата прерывистым или постоянным курсом.

Ширина трабекул под влиянием КСИДИФОНА (рисунок 2) не изменилась у 8, достоверно увеличилась у 4-х, достоверно снизилась у 2-х больных. Также не найдено зависимости изменения ширины трабекул от назначения препарата постоянным или прерывистым курсом. Однонаправленное изменение объема губчатой кости и ширина трабекул имело место в восьми случаях: в случаях 5, 8 – достоверное увеличение, в случаях 6, 10 – достоверное увеличение, в случаях 3, 4, 7, 14 – исследуемые параметры кости под влиянием лечения не изменились. В остальных шести случаях изменения показателей были разнонаправленными.

Изменение ширины кортикальной пластинки и ее порозности оказалось разным. У больных, где наряду с увеличением объема губчатой кости увеличивалась и ширина трабекул или наблюдалась стабилизация этих показателей, отмечено увеличение порозности кортикальной пластинки, сочетающееся с увеличением лакун, содержащих скопления остеобластов и нежной рыхлой ткани. В то же время у больных с прогрессированием процесса при различных вариантах изменения ширины кортикальной пластинки (увеличивалась, уменьшалась или оставалась такой же как до лечения) порозность снижалась, например, случай II, но увеличивалось число лакун совершенно свободных от нежной рыхлой ткани и клеток.

Морфологически во всех случаях увеличения объема и ширины трабекул, выявлялись признаки оживления процесса костеобразования: по сравнению с исходными биоптатами выявлялась аппозиция нового костного вещества, тонкие полоски остеоидной ткани вдоль эндостальной поверхности кортикальной пластинки, увеличивалось число остеобластов в трабекулярной и лакунах кортикальной кости. В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Больная М., в биоптате до начала лечения (биопсия № 143) в кортикальной кости клеточная депрессия: в поле зрения единичные

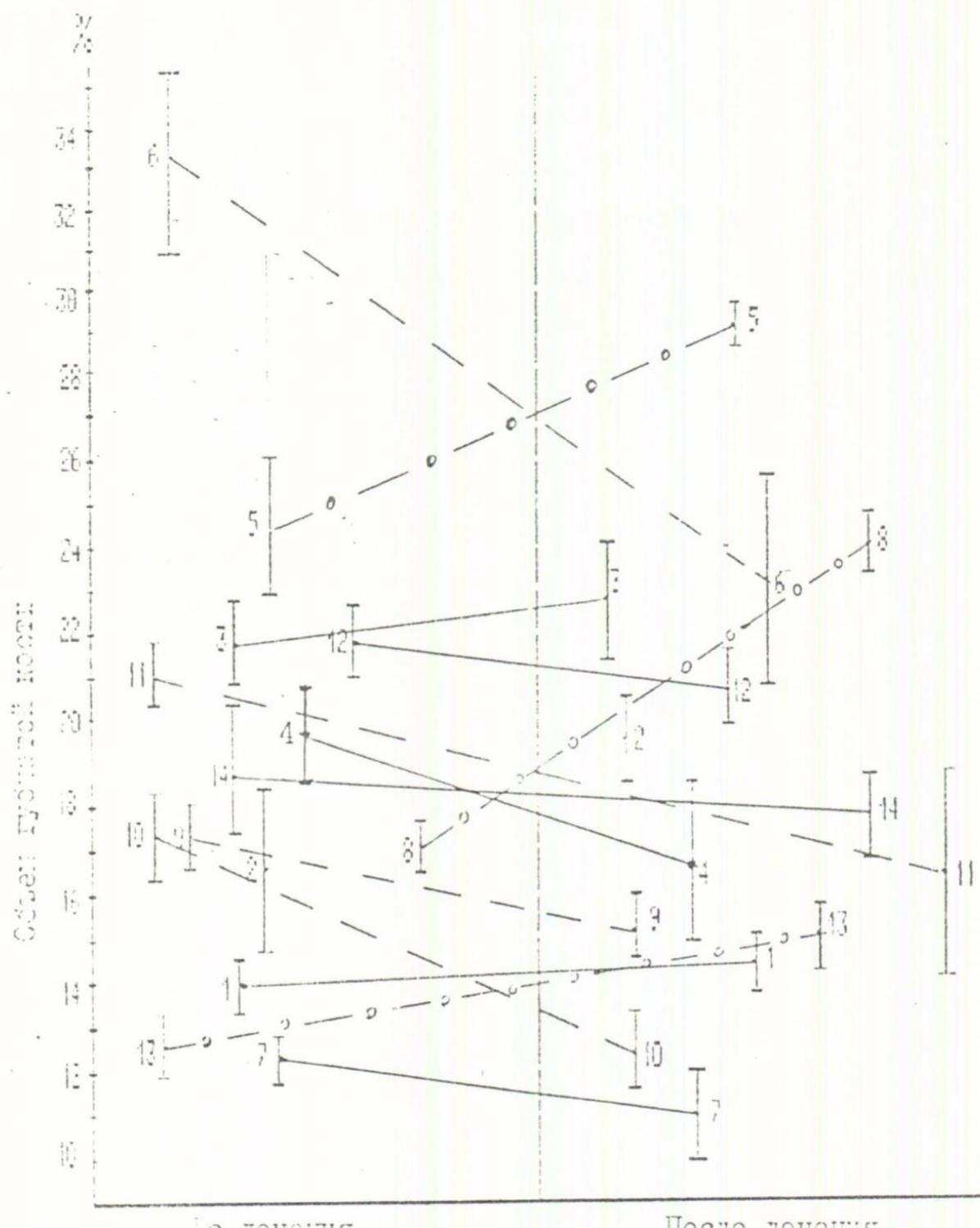
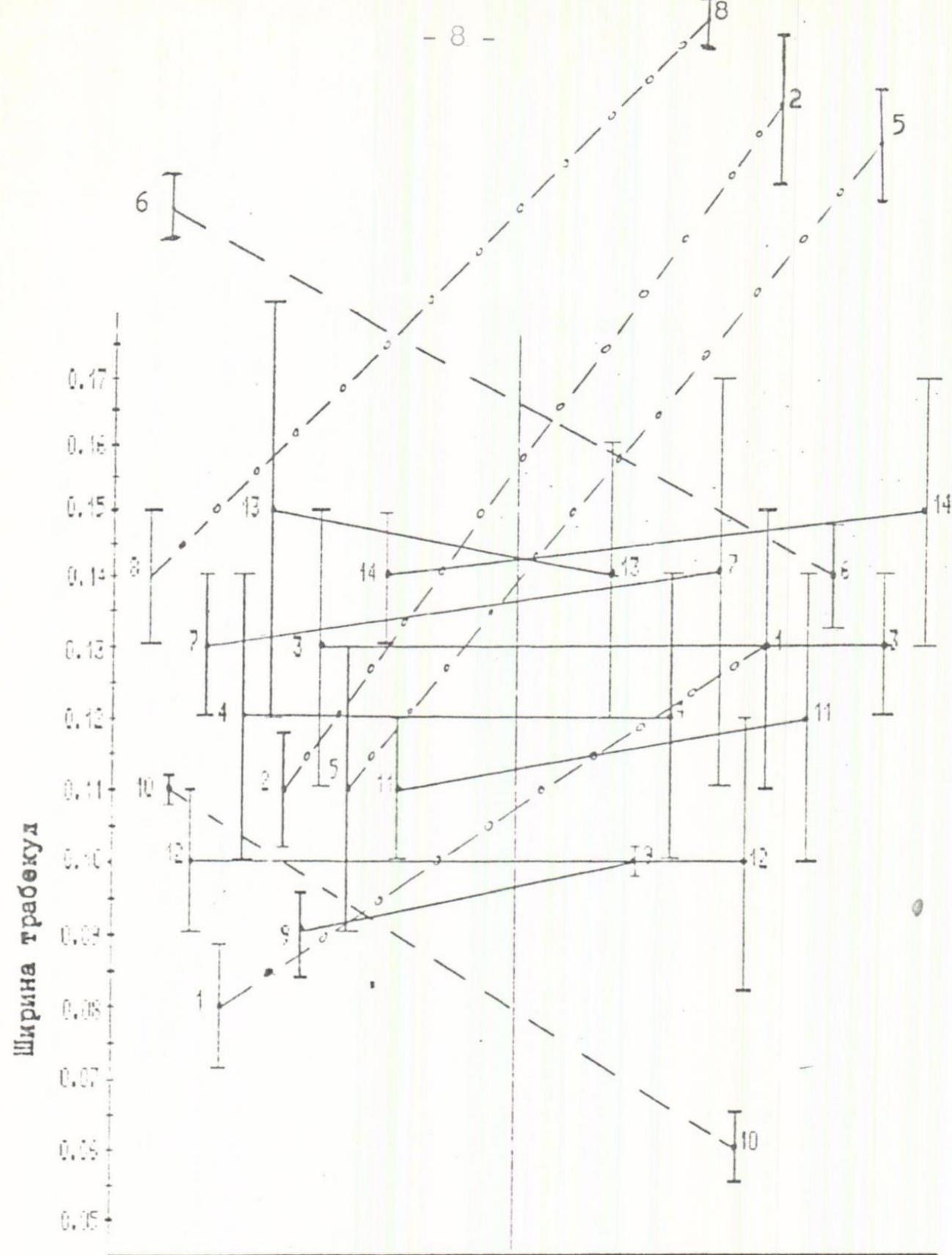


Рис. Изменение объема губчатой кости при системном остеосирозе под влиянием иодидов.



До лечения

После лечения

Рис. Изменение ширины трабекул у больных системным остеопорозом при лечении ксилифоном.

—○—○—○— достоверное увеличение
——— достоверное снижение
—●— изменение недостоверное

остеокласты, остеобластов 0-5. В лакунах кортикальной кости отсутствуют остеобласти и скопления нежной рыхлой ткани. В биоптате после лечения (биопсия 244) - в лакунах кортикальной кости число остеобластов увеличилось до 10, в отдельных лакунах появились скопления рыхлой ткани. Число остеокластов не изменилось и имели они 3 и более ядер.

У больной с недостоверным увеличением объема губчатой кости и ширины трабекул эти изменения оказались менее выраженными.

В тех случаях, где на фоне лечения происходило достоверное уменьшение объема губчатой кости морфологическая картина после лечения не отличалась от исходных биоптатов.

Сопоставляя данные гистоморфометрии с результатами подсчета остеокластов в отпечатках исходных биоптатов мы установили, что несмотря на депрессию клеток у пациентов с положительным влиянием КСИДИФОНА в исходных биоптатах число остеокластов было больше, чем в тех случаях, где на фоне лечения потеря костной ткани продолжалась.

До начала лечения у части больных выявлялось увеличение объема, занятого жировой тканью, и признаки гипопластической анемии. На фоне лечения в случаях с выраженным увеличением объема губчатой кости уменьшались и признаки гипопластической анемии.

Одной из причин различного влияния КСИДИФОНА на параметры костной ткани могла быть доза препарата. По крайней мере, в случаях 6, 9, II назначение КСИДИФОНА из расчета 3 мг. на 1 кг. массы больного было явно недостаточным, т.к. известно, что всасывается 1-5 % от вводимого количества.

Отрицательный результат в случае 10 (КСИДИФОН назначался из расчета 10 мг. на 1 кг. массы) связан с угнетающим влиянием препарата в этой дозе на процесс ремоделирования. По крайней мере, эти данные были получены относительно ОЭДФ - зарубежного аналога КСИДИФОНА.

Применение КСИДИФОНА из расчета 5-7 мг. на 1 кг. массы больного не только прекращало потерю кости, но и увеличивало ее объем. С учетом найденных морфологических изменений полагаем, что ремоделирование под влиянием этой дозы переходит на более высокий уровень за счет усиления костеобразования. В то же время выявлена зависимость усиления костеобразования от морффункционального состояния исходных биоптатов: терапевтический эффект оказался значительнее в тех случаях, где в исходных биоптатах, несмотря на

депрессию клеток, число остеокластов было больше. При абсолютной депрессии остеокластов в исходных биоптатах применение КСИДИФОНА в дозе 5-6 мг. на 1 кг. массы оказывалось неэффективным.

Выраженный обезболивающий эффект и отмеченное увеличение или стабилизация параметров костной ткани позволяли рассматривать КСИДИФОН в дозе 5-6 мг. на 1 кг. массы как одно из перспективных отечественных средств для лечения системного остеопороза. Отсутствие побочных влияний подчеркивало его преимущество по сравнению с фтористыми препаратами и остеохином.

Выявленное у части больных снижение уровня кальция могло быть следствием возросшей в нем потребности для минерализации вновь образованного остеоида.

С 1987 года и по настоящее время препарат широко применяется для лечения системного остеопороза.

Препарат получают больные со стероидной, постменпаузальной, инволютивной и др. формами остеопороза. Общее число наблюдений только по Институту превышает 15 тысяч.

Ведущий научный сотрудник,
доктор медицинских наук

С.С.Родионова

С.Родионова