

## ПРИМЕНЕНИЕ ПАМИДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Поворознюк В.В., Быстрицкая М.А.

*Научно-медицинский центр проблем остеопороза,  
ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», Киев*

Пациенты, обращающиеся к врачам различных специальностей с жалобами на «боли в костях», требуют особого внимания. Во многих случаях такая боль связана с патологией других органов, мышц, суставов, сосудов, но истинная костная боль может свидетельствовать о злокачественном образовании и быть его первым симптомом. Боль может быть диффузной и обуславливаться метаболическими расстройствами или множественными метастазами, или локальной. Боли в костях у пациентов с онкологическими заболеваниями могут появиться как до диагностирования метастазов, так и до выявления первичной опухоли. Недостаточное внимание к этой категории пациентов может привести к позднему диагностированию онкологического процесса и его осложнений.

Метастазы в костную ткань наиболее катастрофичны для большинства пациентов. Поражение кости вызывает чрезвычайно интенсивную боль, плохо купирующуюся анальгетиками, даже наркотическими. Переломы вследствие незначительной травмы или спонтанные переломы обездвиживают пациента, значительно усиливают болевой синдром, резко ухудшают качество жизни и приводят к полной зависимости пациентов от окружающих. Вертебральные поражения с вовлечением спинного мозга или спинномозговых корешков зачастую трактуются неверно, что приводит к поздней диагностике истинной причины боли. Интенсивное разрушение костной ткани также может привести к гиперкальциемии – быстроразвивающемуся фатальному осложнению.

Метастазы в костную ткань встречаются при многих онкологических заболеваниях (табл. 1).

Среди всех опухолей рак молочной железы приводит к самой высокой частоте скелетных осложнений (табл. 2) [14, 18, 19]. Из 180000 женщин, у которых ежегодно диагностируется рак молочной железы в США, приблизительно у 30% (>50000 женщин) [13] развиваются метастазы, из них у 70% это метастазы в костную ткань [3]. Приблизительно через год у 60% пациентов с костными метастазами происходят патологические переломы, к 14 месяцам у 20% развивается гиперкальциемия, а к 17 месяцам приблизительно у 10% появляется симптоматика, связанная с компрессией спинного мозга [14]. Больные с множественной миеломой, раком предстательной железы, раком легкого или другими опухолями также имеют высокий риск скелетных осложнений. Особого внимания заслуживают пациенты с раком молочной и предстательной желез. Благодаря современным методам лечения и ранней диагностике заболевания эта категория больных имеет относительно высокую выживаемость, что, в свою очередь, обуславливает высокую распространенность костных метастазов. Более 80% случаев метастатической болезни костей связано именно с этими видами рака [3].

**Патофизиология злокачественного поражения костной ткани.** Злокачественные повреждения костной ткани обычно классифицируют согласно рентгенологическим проявлениям на остеолитические, остеобластические и смешанные. Метастазирование – это сложный ступенчатый процесс, зависящий как от свойств самой опухоли, так и от ткани, куда происходит метастазирование [1]. Однако все повреждения костной ткани имеют общую патофизиологию, характеризующуюся нарушением метаболизма. Клетки опухоли продуцируют ве-

Таблица 1. Распространенность костных метастазов у пациентов с опухолями

Вид опухоли	5-тилетняя распространенность (x 1000) <sup>a</sup>	Распространенность костных метастазов среди метастатических поражений (%) <sup>b</sup>	Средняя выживаемость при диагностике костных метастазов (месяцы) <sup>c</sup>
Рак молочной железы	3860	65-75	19-25
Рак предстательной железы	1555	65-75	12-53
Рак легких	1394	30-40	6-7
Опухоли крови	1000	40	6-9
Опухоли почек	480	20-25	12
Опухоли щитовидной железы	475	60	48
Меланома	533	14-45	6

a – Данные по Ferlay et al. (2001),  
b – Данные по Coleman et al. (1997),  
c – Данные по Coleman et al. (2001), Zekri et al. (2001).

Адаптировано по Coleman R.E. (2004) [1].

Таблица 2. Процент пациентов с каждым типом скелетного осложнения

Скелетное осложнение	Первичное заболевание			
	Молочная железа (24 месяца) <sup>a</sup>	Миеломная болезнь (21 месяц) <sup>b</sup>	Предстательная железа (24 месяца) <sup>c</sup>	Легкие/Другие органы (21 месяц) <sup>d</sup>
Общее количество скелетных осложнений	68	51	49	48
Лучевая терапия	43	34	33	34
Патологические переломы	52	37	25	22
Гиперкальциемия	13	9	1	4
Хирургические вмешательства	3	2	8	4

a – Данные по Lipton A. et al. (2000),  
b – Данные по Berenson J.R. et al. (1998),  
c – Данные по Saad F. et al. (2004),  
d – Данные по Rosen L. et al. (2004).

Адаптировано по Coleman R.E. (2004) [1].

щества как непосредственно разрушающие костную ткань, так и стимулирующие активность остеокластов, тем самым полностью блокируя процесс нормального ремоделирования и приводя к резорбции костной ткани. Активность остеобластов также увеличивается, но в незначительной степени, что не может предотвратить лизис. Реже развивается гиперфункция остеобластов, значительно превышающая предварительное увеличение резорбции. Выявление костных метастазов зависит от использованного метода диагностики. Чаще всего применяют рентгенографию, остеосцинтиграфию, гистологический анализ биоптата кости. Однако радиоизотопы накапливаются в зависимости от остеобластической активности, поэтому лизис с незначительным остеобластным компонентом может быть не диагностирован. Также можно использовать маркеры ремоделирования костной ткани для диагностики костных метастазов и последующего мониторинга эффективности лечения [5].

При прогрессировании злокачественного новообразования развивается гиперкальциемия, связанная с агрессивным локальным остеоллизом, а также повышенной реабсорбцией кальция в почках. Выделяют два типа развития гиперкальциемии: остеолитический – клетки опухоли выделяют остеокласт-стимулирующие факторы, которые вызывают массивную резорбцию кости с высвобождением кальция; гуморальный – клетки опухоли продуцируют паратгормон-подобные субстанции, которые связываются с рецепторами паратгормона в костях и почках и имитируют физиологическое влияние паратгормона, так называемый паранеопластический синдром. Особенно гиперкальциемия характерна при раке молочной железы и миеломной болезни, реже при опухолях легких и простаты [13].

Гистоморфометрические и биохимические исследования (маркеры ремоделирования костной ткани в сыворотке и/или моче) показали, что и остеолитические, и

остеобластические повреждения связаны с увеличением резорбции костной ткани [12].

Остеобластические повреждения связаны со значительно более высоким уровнем маркеров как формирования, так и резорбции костной ткани, чем при остеолитических или смешанных поражениях. Сравнительное изучение пациентов с костными метастазами при раке предстательной, молочной железы, желудочно-кишечного тракта показали, что больные с раком предстательной железы имели втрое большие уровни как маркеров образования костной ткани, так и резорбции, чем больные раком молочной железы [5]. Таким образом, резорбция костной ткани и нарушение скелетной целостности являются центральными клиническими проблемами у больных с метастатическим повреждением костей независимо от типа опухоли.

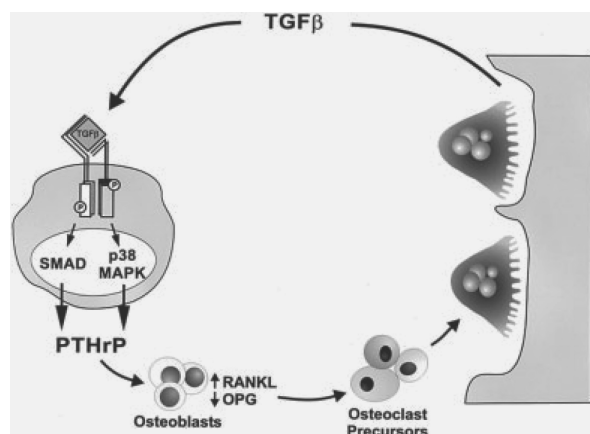


Рис 1. Цикл образования остеолитических костных метастазов. Адаптировано по Kakonen S.M. et al. (2003) [12].

Опухолевые клетки секретируют паратиреоид-подобные пептиды, которые стимулируют остеокластную резорбцию кости путем воздействия на остеобласты, а именно увеличения RANK-L и одновременного снижения продукции остеопротегерина, который блокирует рецепторы для RANK-L. Трансформирующий фактор роста (ТФР-β), выделяющийся в процессе резорбции кости, в свою очередь, увеличивает продукцию паратиреоид-подобного пептида опухолевыми клетками. ТФР-β воздействует на опухолевую клетку через взаимодействие с сигнальными белками, так называемыми Smad- и p38-МАР-ки-

назами, приводя к увеличению продукции паратиреоид-подобного пептида и тем самым замыкая порочный круг.

**Ведение пациентов с костными метастазами.** Традиционный подход к лечению больных с костными метастазами включает стандартную противоопухолевую терапию (химиотерапию или биологическую терапию), которая проводится параллельно с поддерживающей или паллиативной терапией. Болевой синдром купируется с помощью лучевой или радиоизотопной терапии, а также приемом наркотических и ненаркотических анальгетиков. Для стабилизации костного повреждения может быть использована оперативная тактика. В случае компрессионных синдромов проводят симптоматическое консервативное лечение.

Специфическое лечение онкологического процесса (химиотерапия, лучевая терапия) значительно уменьшает размеры опухоли, но лишь в малой степени возобновляет пораженную костную ткань и не предупреждает ее последующее разрушение с возникновением переломов. В последние годы в дополнение к исключительно паллиативной терапии появился чрезвычайно эффективный терапевтический метод предотвращения скелетных осложнений в результате метастатического повреждения кости – бисфосфонаты. Препараты этой группы избирательно связываются с участками активного метаболизма кости, высвобождаются из костного матрикса при резорбции и ингибируют активность остеокластов, таким образом, снижая остеокласт-опосредованную резорбцию костной ткани [6]. Для парентеральных азотсодержащих бисфосфонатов доказана эффективность и безопасность при ускоренном ремоделировании, сопровождающемся опухолевой злокачественной гиперкальциемией или остеопорозом [16].

До недавнего времени бисфосфонаты назначались лишь в случае остеолитических поражений, на сегодняшний день бисфосфонаты назначаются в случае остеолитических, остеобластических, смешанных метастазов, остеомиелосклероза, системного мастоцитоза.

Более новое поколение – азотсодержащие бисфосфонаты, например, памидрон-

вая кислота, имеют уникальный механизм действия и обладают большей клинической эффективностью по сравнению с бисфосфонатами первого поколения, такими как, например, этидронат (Didronel) и клодронат (Bonafos) [9].

Клиническая эффективность терапии бисфосфонатами оценена во многих клинических испытаниях. Критерием результативности лечения был комплекс симптомов, разработанный специально для данной категории пациентов, определенный как скелетное событие или событие со стороны костной ткани, включающий патологический перелом, применение лучевой терапии, хирургическое вмешательство, компрессию спинного мозга и гиперкальциемию малигнизации. Такая комбинированная оценка охватывает данные обо всех клинических событиях и с большей вероятностью определяет терапевтическую эффективность препарата [11].

В различных исследованиях использовались различные критерии – количество скелетных событий, время наступления первого скелетного события и др. Согласно US Food and Drug Administration, время появления первого события является более предпочтительным критерием [23]. Однако при анализе первого события учитывается информация только о первом событии и игнорируются данные обо всех последующих событиях, которые происходят у пациентов. Тем не менее, клинические результаты показывают, что больные с метастазами в костную ткань имеют значительную ва-

риабельность, количество таких событий и частоту, с которой они возникают [15].

**Бисфосфонаты при костных метастазах у больных раком молочной железы.** Некоторые бисфосфонаты одобрены США и/или европейскими странами для лечения метастазов в костную ткань у больных раком молочной железы (табл. 3) [13].

Пероральный клодронат в ежедневной дозе 1600 мг одобрен для применения в Европе. Безопасность и эффективность перорального клодроната (1600 мг/сут) оценены более чем пятнадцать лет назад в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, включившем 173 пациента [1]. Это исследование оценило количество эпизодов гиперкальциемии, курсов лучевой терапии и патологических переломов (выражено как события за 100 пациенто-лет). Через 14 месяцев наблюдения не было выявлено отличий между группами больных с гиперкальциемией и больными, требующими проведения лучевой терапии кости, или с подтвержденными переломами, а также не было достоверных отличий по срокам возникновения первого скелетного события. Однако при лечении клодронатом отмечена более низкая частота возникновения гиперкальциемии ( $p < 0,01$ ), вертебральных переломов ( $p < 0,025$ ) и деформаций ( $p < 0,001$ ) и частота комбинации всех событий (218,6 и 304,8 событий соответственно на 100 пациенто-лет;  $p < 0,001$ ). Однако, статистическая методология, используемая в этом исследовании (события на 100 пациенто-лет), подверглась критике из-за возможной переоценки эффектов

Таблица 3. Бисфосфонаты, применяемые для лечения пациентов с костными метастазами вследствие рака молочной железы

Препарат	Относительная активность <sup>a</sup>	Доза (мг) <sup>b</sup>	Регулярность введения <sup>c</sup>	Вид введения <sup>d</sup>
Клодронат	1	1600	Ежедневно	Перорально
Памидронат	20	90	Каждые 3-4 недели	Внутривенно в течение 2-х часов
Ибандронат	857	6	Каждые 3-4 недели	Внутривенно в теч. 1-го часа, перорально
Золендроновая кислота	167000	4	Каждые 3-4 недели	Внутривенно в теч. 15 минут

a – Данные по Lipton A. et al. (2000),

b – Данные по Berenson J.R. et al. (1998),

c – Данные по Saad F. et al. (2004),

d – Данные по Rosen L. et al. (2004)

Адаптировано по Coleman R.E. (2004) [1].

лечения [1], а также из-за того, что большинство пациентов умерли до того, как завершилось исследование длительностью 18 месяцев. Результаты времени появления первого скелетного события и выживаемости были позже скорректированы Pavlakis et al. (2004) [13] и основаны на анализе 185 пациентов, включенных в данный протокол. В обновленном анализе время появления первого скелетного события было значительно более поздним для группы клодроната (9,9 месяцев и 4,9 месяца соответственно;  $p=0,022$ ), а выживаемость в двух группах лечения была одинакова. Также известны два других крупных плацебо-контролируемых исследования по оценке эффективности перорального клодроната в профилактике скелетных осложнений. В работе Kristensen et al. (1999) [13] 100 больных раком молочной железы и метастатическим поражением костной ткани были рандомизированы и получали либо плацебо, либо капсулы клодроната по 400 мг дважды в день в течение двух лет. Среди 99 доступных пациентов лечение клодронатом по 800 мг/сут приводило к достоверному снижению числа скелетных событий и значительно более позднему появлению событий по сравнению с пациентами группы плацебо ( $p=0,015$ ). Было зарегистрировано значительно меньше переломов у пациентов, получающих клодронат, по сравнению с пациентами группы плацебо ( $p=0,023$ ). Однако эти эффекты клодроната были кратковременными, так как потребность в лучевой терапии через 15 месяцев была больше в группе клодроната, по сравнению с группой плацебо ( $p=0,069$ ). Не получено также данных о влиянии терапии на прогрессирование поражения костной ткани или выживаемость. Самым частым побочным эффектом при применении клодроната были тошнота и диарея. Tubiana-Hulin et al. (2001) [13] сообщили результаты плацебо контролируемого исследования, в котором 144 пациентки с раком молочной железы и остеолитическими метастазами, получающие химиотерапию или гормональную терапию, были рандомизированы и получали лечение пероральным клодронатом – 1600 мг/день ( $n=73$ ) или плацебо ( $n=71$ ) на протяжении 12 месяцев. Среди

137 доступных пациентов отмечали более позднее появление события при применении клодроната (244 дня и 180 дней соответственно;  $p=0,05$ ), также регистрировали более низкую интенсивность боли и меньшее использование анальгетиков по сравнению с пациентами группы плацебо ( $p=0,01$  и  $p=0,02$ , соответственно). Не было существенных отличий в частоте возникновения побочных эффектов у пациентов в группе клодроната и в группе плацебо.

Апробировались также азотсодержащие бисфосфонаты: памидроновая кислота, вводимая парентерально в течение двух часов в дозе 90 мг, ибандроновая кислота – инфузия в дозе 6 мг, золендроновая кислота в дозе 4 мг в течение 15-минутного введения и пероральный препарат ибандроновой кислоты (50 мг в сутки). Из парентеральных форм только памидроновая и золендроновая кислоты были одобрены в США и рекомендованы Американским Обществом Клинической Онкологии для лечения пациентов с раком молочной железы и метастазами в костную ткань [10].

**Памидронат** – второе поколение бисфосфонатов, ингибирует резорбцию костной ткани в дозе, которая не влияет на минерализацию кости. Результаты нескольких открытых исследований свидетельствуют, что памидроновая кислота уменьшает частоту скелетных осложнений и снижает уровень биохимических маркеров резорбции у больных с повреждениями костной ткани в результате метастатического рака молочной железы [1]. Как минимум у половины пациенток, получавших лечение путем внутривенного введения памидроната с регулярными интервалами каждые три месяца, отмечали уменьшение боли в костях, а также регистрировали восстановление или стабилизацию литических повреждений костной ткани. В одном из этих исследований доза памидроната 90 мг, вводимая каждые четыре недели, была эффективнее по сравнению с более низкими дозами для уменьшения болевого синдрома. Даже однократное введение 90 мг памидроната эффективно снижало болевой синдром практически у половины больных с прогрессирующими метастазами в костную ткань при раке молочной железы [1].

В середине 90-х годов XX века эффективность и безопасность памидроната для лечения метастазов в костную ткань при раке молочной железы были установлены на основании проведенных двух мультицентровых рандомизированных плацебо контролируемых исследований, в которые было включено 754 пациента [1]. Исследования показали, что применение памидроната в дозе 90 мг путем внутривенного введения на протяжении двух часов каждые 3-4 недели приводило к значительному снижению и более позднему возникновению скелетных осложнений по сравнению с группой плацебо у пациентов, получающих химиотерапию или гормональную терапию. В исследовании Hortobagyi et al. (1998) [13] были включены 382 женщины с IV стадией рака молочной железы, которые получали цитостатическую химиотерапию и имели как минимум одно остеолитическое повреждение костной ткани. Пациенты получали либо плацебо, либо памидроновую кислоту (90 мг в режиме двухчасового внутривенного введения ежемесячно, всего 12 циклов). Скелетные осложнения, в том числе патологические переломы, потребность в лучевой терапии или хирургическом вмешательстве на кости, компрессия спинного мозга и гиперкальциемия (серологическая концентрация кальция выше 12 мг/дл [3,0 ммоль/л]) или другие отклонения, требующие лечения, оценивали ежемесячно. Наличие боли в костях, использование анальгетиков, функциональный статус и качество жизни пациенток оценивали на протяжении всего исследования. Эффективность лечения была оценена у 380 из 382 рандомизированных пациентов, 185 из них получали памидронат и 195 получали плацебо. Средняя продолжительность участия в исследовании составила 9,6 месяцев в группе памидроната и 8,9 месяцев в группе плацебо. Средняя продолжительность наблюдения и оценка эффективности (относительно скелетных осложнений) и безопасности составила 11,9 месяцев в группе памидроната и 10,2 месяцев в группе плацебо. При анализе выживаемости средняя продолжительность наблюдения составила 25,7 месяцев в группе памидроната и 27,8 месяцев в плацебо группе. Шесть пациен-

тов было потеряно при наблюдении. Режимы химиотерапии и гормональное лечение в обеих группах было одинаковым на момент включения в исследование и на протяжении всего исследования. 48% пациентов завершили все 12 циклов введения памидроната или плацебо. Наиболее частыми причинами преждевременного прекращения лечения были неблагоприятные клинические побочные эффекты, смерть и отказ от продолжения терапии. Эти причины с одинаковой частотой регистрировались в обеих группах. Среднее время появления первого скелетного осложнения было значительно меньше в группе плацебо  $p=0,005$  по сравнению с группой памидроната (7,0 месяцев против 13,1 соответственно). Время первого невертебрального патологического перелома ( $p=0,01$ ), лучевой терапии ( $p=0,001$ ) и первого хирургического вмешательства ( $p=0,01$ ) было меньше и в группе плацебо, так же, как и время первого эпизода гиперкальциемии ( $p=0,02$ ). Процент пациентов с каким-либо скелетным осложнением и процент пациентов, получивших лучевую терапию кости, был значительно ниже в группе памидроната по сравнению с группой плацебо после 6, 9, и 12 циклов лечения. Процент пациентов, требующих хирургического лечения кости, был значительно ниже в группе памидроната по сравнению с плацебо группой после 9 циклов лечения, а также процент пациентов с новыми невертебральными патологическими переломами был значительно ниже после 12 циклов. Не было достоверных отличий между группами по количеству больных с новыми вертебральными патологическими переломами. Доля больных с гиперкальциемией была значительно ниже в группе памидроната по сравнению с группой плацебо после 3, 9 и 12 циклов лечения. Компрессию спинного мозга с компрессионным переломом тела позвонка отмечали только у 2% пациентов в каждой группе лечения.

У пациентов группы памидроната отмечали достоверное снижение боли в костях по сравнению с базовым уровнем после трех, шести и девяти циклов лечения, тогда как пациенты из группы плацебо имели прогрессивное усиление болевого син-

дрома. При заключительной оценке боли отмечали увеличение показателя по сравнению с исходным в обеих группах, однако нарастание болевого синдрома в большей степени регистрировалось у пациентов, принимающих плацебо. Среди пациентов с наличием болевого синдрома на момент включения в исследование достоверно большее число пациентов из группы памидроната отмечали его снижение по окончании исследования (44% и 32% соответственно,  $p=0,03$ ). В обеих группах отмечали снижение качества жизни по шкалам ECOG и Spitzer, но достоверное ухудшение по шкале ECOG отмечено у пациентов группы плацебо ( $p=0,03$ ).

В группе памидроната отмечали достоверное снижение показателей резорбции костной ткани – отношение концентрации гидроксипролина в моче к концентрации креатинина и отношение концентрации кальция в моче к концентрации креатинина, а также уменьшение концентрации в сыворотке крови костной фракции щелочной фосфатазы, маркера формирования костной ткани.

Отмечали хорошую переносимость введения памидроната. Частота развития побочных эффектов и осложнений химиотерапии в обеих группах существенно не различалась. Три пациента в группе памидроната были исключены из исследования: один пациент был госпитализирован из-за нарастания слабости, усталости и появления одышки, один – по причине симптоматической гипокальциемии (уровень кальция в сыворотке крови составил 7,2 мг/дл (1,8 ммоль/литр), и один пациент отказался от дальнейшей терапии из-за выраженной боли в костях после каждого введения. В группе плацебо исключенных пациентов в результате токсичности не было. В целом, памидронат не влиял на выживаемость пациентов. Средняя выживаемость составила 14,8 месяцев в группе памидроната и 14,2 месяцев в группе плацебо.

Таким образом, ежемесячное введение памидроната в дополнение к химиотерапии является эффективным средством уменьшения скелетных осложнений и снижения выраженности симптомов, связанных с литическими повреждениями костной ткани в

результате метастатического рака молочной железы. Как паллиативное лечение пациентов с остеолитическими метастазами костной ткани, памидронат является безопасным средством и имеет хорошую переносимость.

Также Theriault et al. (1999) [1] оценили эффективность памидроната в снижении числа скелетных осложнений у 372 пациентов с остеолитическими метастазами в костную ткань и раком молочной железы, получавших гормональную терапию. Пациенты были рандомизированы в двойном слепом исследовании и получали 90 мг памидроната (путем двухчасового парентерального введения) или плацебо каждые 4 недели, всего 24 цикла лечения. Из 371 доступного пациента количество скелетных событий было значительно ниже у пациентов, получавших памидронат, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо через 12 ( $p=0,028$ ), 18 ( $p=0,023$ ) и 24 ( $p=0,008$ ) месяца. После лечения в течение двух лет процент пациентов с каким-либо скелетным событием в основной группе был на 16% ниже, чем в контрольной группе (56% и 67% соответственно;  $p=0,027$ ), и среднее время возникновения первого скелетного события было на 4 месяца позже ( $p=0,049$ ) в группе памидроната по сравнению с группой плацебо. В обоих Hortobagyi et al. (1998) и Theriault et al. (1999) исследованиях памидронат хорошо переносился и не влиял на выживаемость. Эти результаты были подтверждены в исследовании, проведенном Hultborn et al. (1999) [1]. Среди 404 женщин со скелетными метастазами при раке молочной железы пациенты, получавшие 60 мг памидроната каждые 4 недели, имели значительно меньший уровень скелетных осложнений, определенный как усиление боли, гиперкальциемия вследствие малигнизации, патологический перелом длинных костей или таза, компрессия спинного мозга, приводящая к развитию двигательных нарушений, паллиативная лучевая терапия или хирургическое вмешательство на кости ( $p<0,01$ ). Не было зарегистрировано существенного отличия между группами лечения в уменьшении числа патологических переломов длинных костей или костей таза, двигательных на-

рушений в результате компрессии, лучевой терапии или хирургии. Однако, у пациентов, получавших памидронат, боли нарастали не так быстро ( $p < 0,01$ ), и было отмечено снижение гиперкальциемии вследствие малигнизации ( $p < 0,05$ ).

Также было показано, что памидронат эффективен в замедлении прогрессирования повреждений костной ткани (249 дней для основной и 168 дней для группы плацебо;  $p = 0,02$ ). Исследование проведено у 297 женщин, больных раком молочной железы, и с метастазами в костную ткань, получавших плацебо или памидронат в дозе 45 мг в виде внутривенного введения каждые 3 недели [2]. Исследование также показало, что значительно большее число пациентов среди получающих памидронат сообщили об уменьшении боли, чем в группе плацебо (44% для группы памидроната и 30% для группы плацебо;  $p = 0,025$ ). В обеих группах признаков токсичности зарегистрировано не было. Важно отметить, что оба исследования Hultborn R. et al. (1999) и Conte P.F. et al. (1996) [1] не оценивали рекомендованную в настоящее время дозу памидроната – 90 мг.

Доза 90 мг была значительно более эффективной по сравнению с плацебо в уменьшении скелетных осложнений при наличии метастазов по всем оцениваемым параметрам у женщин с раком молочной железы Hortobagyi G.N. et al. (1998); Theriault R.L. et al. (1999) [1]. Основываясь на этих результатах, доза памидроната 90 мг для внутривенного двухчасового введения была одобрена в США и сразу стала установленным международным стандартом лечения женщин с метастазами в костную ткань при раке молочной железы.

Хотя все парентеральные бисфосфонаты достоверно уменьшают количество скелетных осложнений по сравнению с плацебо, при применении памидроната и золендроновой кислоты отмечали наиболее стойкую клиническую эффективность. Сравнивали полную безопасность и безопасность со стороны функции почек парентеральных и пероральных бисфосфонатов [4].

Кроме метастатических осложнений, при раке молочной железы развивается и другая патология костной ткани. У боль-

шинства женщин перименопаузального периода с раком молочной железы химиотерапия индуцирует раннюю менопаузу, предиктор ускоренной потери костной массы. Снижение функции яичников – хорошо известное осложнение химиотерапии у перименопаузальных женщин [8, 21], возникает у большинства пациенток, от 40% до 70% по данным различных исследований. Возраст – достоверный фактор развития недостаточности яичников у женщин, получающих химиотерапию [21]. Действительно, доказано, что женщины с преждевременной менопаузой в результате химиотерапии имеют минеральную плотность костной ткани на 14% ниже, чем женщины, у которых менструальная функция сохранена. К тому же, несколько недавних проспективных исследований показали, что потеря костной ткани в течение 1 года изменяется в пределах 4–8% на уровне поясничного отдела позвоночника и на 2–4% на уровне проксимального отдела бедренной кости у перименопаузальных женщин с аменореей после получения химиотерапии с применением циклофосамида, метотрексата и 5-фторурацила [21].

Существует немного исследований, которые изучали потерю костной ткани, обусловленную химиотерапией [1]. Такая потеря была только отчасти предотвращена применением тамоксифена и минимизирована назначением бисфосфонатов – ризендроната и клондроната [13]. Однако в обоих этих исследованиях использовался пероральный бисфосфонат, прием которого, возможно, вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, что важно для онкологических пациентов, которые могут испытывать тошноту, рвоту или другие симптомы, связанные с химиотерапией. Альтернативой является внутривенное введение бисфосфонатов, например, памидроната или золендроната.

Назначать внутривенные бисфосфонаты легче в сочетании с химиотерапией, они доступны в большинстве стран, хорошо переносятся и поэтому идеально подходят как препараты, препятствующие потере костной ткани, обусловленной химиотерапией [24]. Fuleihan G.E.H. et al. (2005) провели рандомизированное контролируе-



мое исследование с целью оценки безопасности и эффективности циклического применения памидроната в уменьшении потери костной ткани, обусловленной химиотерапией, у перименопаузальных женщин с раком молочной железы. Также оценивали эффективность препарата в снижении темпа ремоделирования кости у таких пациентов. Выбор памидроната в данном исследовании был обусловлен его доступностью для клинического использования. Было обследовано и рандомизировано 40 пациентов, 21 пациент получал памидронат и 19 – плацебо. Пациенты двух групп были сопоставимы по всем базовым характеристикам, включая базовый показатель МПКТ поясничного отдела позвоночника, бедренной кости, биохимические маркеры резорбции костной ткани и назначенное лечение. Пациенты получали четыре или шесть циклов химиотерапии в зависимости от степени поражения лимфатических узлов. Более чем у половины пациенток наступила аменорея в период исследования в двух группах: по 11 пациенток в группах памидроната и плацебо. В исследовании возраст женщин, у которых наступила аменорея, в среднем составил 42 года, а возраст женщин, у которых функция сохранилась, – 38 лет ( $p=0,02$ ). Под влиянием лечения с применением памидроната показатели МПКТ на уровне поясничного отдела позвоночника стабилизировались, а в группе плацебо снижались с достоверной разницей на 6-м и 12-м месяцах наблюдения. На уровне бедренной кости была отмечена тенденция к стабилизации по общему показателю, но достоверного эффекта лечения не получено. Сниженная функция яичников (овариальная недостаточность) коррелировала с потерей костной ткани [13], наиболее существенная потеря отмечена в местах с высоким уровнем ремоделирования кости, как, например, поясничный отдел позвоночника [21]. В настоящем исследовании зафиксирована потеря костной ткани на 12 месяцев в группе плацебо, которая в среднем составила 3% в поясничном отделе позвоночника и в общем показателе бедренной кости во всей изучаемой группе. В группе пациенток с аменореей показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника стабилизиро-

вались в группе памидроната и снижались в группе плацебо, с достоверным эффектом лечения на 6 и 12 месяцев. Также общий показатель бедренной кости стабилизировался в группе памидроната и достоверно снижался в группе через 12 месяцев с почти достоверным эффектом через 6 месяцев лечения. Снижение МПКТ достигало 4% в поясничном отделе позвоночника и общем показателе бедренной кости в подгруппе пациенток с аменореей. В группе пациенток без аменореи не было различий в процентном изменении МПКТ как в поясничном отделе позвоночника, так и в общем показателе бедренной кости в обеих группах. Не было существенных различий в группах памидроната и плацебо по показателям маркеров ремоделирования костной ткани. После окончания исследования в течение одного года наблюдение продолжалось. У пяти пациенток из группы плацебо зарегистрированы следующие метастазы: у одной – в противоположную молочную железу, у одной – в костную ткань, у одной – в печень и костную ткань, у одной – в костную и мозговую ткань и у одной пациентки – в печень, легкие и костную ткань. Из группы памидроната у трех пациенток отмечены метастазы: у одной – в костную ткань, у одной – в печень, легкие и костную ткань и у одной – в костную ткань, надпочечники, легкие и печень. Не отмечено достоверной разницы между группами лечения в количестве пациентов, у которых возникли метастазы и зарегистрированы метастазы в костную ткань. Три пациента умерли в группе плацебо и два – в группе памидроната, без существенного различия между двумя группами во времени смерти от момента включения в исследование.

Клинические симптомы гипокальцемии зарегистрированы не были. Пациенты хорошо переносили лечение, только одна пациентка сообщила о гриппоподобном синдроме, который наблюдался при первом введении памидроната и более не повторился.

Изменения в костной ткани под влиянием химиотерапии могут кумулировать более 2-3 лет и приводить к снижению МПКТ наполовину SD [7], кроме того, длительное наблюдение свидетельствует, что данные изменения необратимы [7]. Более

того, у пациенток, достигнувших пожилого возраста с таким снижением МПКТ увеличивается риск переломов с установленным относительным риском 1,5-2,5. Потеря костной ткани, отмеченная в поясничном отделе позвоночника и на уровне бедренной кости, предпочтительно в подгруппе женщин с наступившей аменореей, была предотвращена циклическим внутривенным введением памидроната.

Существует немного исследований, которые оценили эффективность лечения бисфосфонатами потери костной ткани, обусловленной химиотерапией у молодых женщин [13]. Клодронат в дозе 1600 мг ежедневно оказался неэффективным для предотвращения потери костной ткани на уровне поясничного отдела у женщин перименопаузального возраста с наступившей аменореей. Применение перорального ризендроната в дозе 30 мг предотвращало потерю костной ткани; однако, он использовался только у женщин, которые уже 15 месяцев находились в периоде менопаузы [1]. Парентеральные бисфосфонаты, такие, как, например, золендронат и памидронат, являются альтернативой для пациентов, получающих химиотерапию, из-за отсутствия развития желудочно-кишечных побочных эффектов, что важно, так как данные осложнения регистрируются у 94% пациентов в результате химиотерапии [20]. Парентеральные бисфосфонаты также имеют дополнительное преимущество над пероральными препаратами в предотвращении возникновения скелетных метастазов, что не было отмечено у клодроната [20, 17]. Кроме того, применение памидроната является эффективным для уменьшения количества скелетных событий у пациентов с раком молочной железы и множественной миеломой [13].

Таким образом, памидронат в дозе 60 мг, вводимый парентерально каждые три месяца, предотвращает потерю костной ткани, обусловленную химиотерапией, у молодых перименопаузальных женщин, хорошо переносится пациентами и является выгодной альтернативой сохранения здоровья.

Скелетные осложнения при метастазах в костную ткань остаются важной проблемой охраны здоровья у больных с раком

на поздней стадии. Бисфосфонаты имеют высокую эффективность у больных с метастазами в костную ткань, снижают частоту возникновения скелетных осложнений и уменьшают боль в костях. У пациентов с костными метастазами при раке молочной железы некоторые бисфосфонаты, в том числе пероральный клодронат, памидронат, золендроновая кислота для внутривенного введения, имеют высокую клиническую эффективность по сравнению с плацебо. Памидронат и золендроновая кислота при внутривенном введении обладают наиболее постоянной клинической эффективностью согласно многим исследованиям, которые оценивают как безопасность, так и скелетные осложнения. К тому же, имеются предварительные клинические данные, которые свидетельствуют о том, что бисфосфонаты обладают противоопухолевой активностью, которую можно использовать в целях профилактики или задержки развития метастазов в костную ткань.

Таким образом, с развитием чрезвычайно эффективного нового поколения бисфосфонатов, в частности препаратов памидронной кислоты, значение этой группы препаратов в лечении метастатической болезни костной ткани продолжает возрастать, а также исследуются их новые возможности.

Приводим клинические примеры.

*Клинический случай 1.*

**Пациентка Б., 68 лет,** масса тела 95 кг, рост 165 см.

Жалобы на боли в поясничном отделе позвоночника с иррадиацией в левую нижнюю конечность.

*Из анамнеза.* Болеет с 2002 года, когда впервые появились боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. При рентгенологическом обследовании установлен перелом тела позвонка L<sub>1</sub>. Принимала лечение препаратом кальцитонина в течение 3-х месяцев, постоянно принимает препараты кальция. Менструальная функция без особенностей, менархе в 15 лет, менопауза в 48 лет, длительность постменопаузального периода 19 лет.

Операции: 2002 год – секторальная резекция молочной железы по поводу злокачественного новообразования в левой мо-

лочной железе, удаление региональных лимфоузлов. Приняла 5 курсов лаферона.

*Из истории болезни.*

Рентгенологическое исследование: на рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника определяется остеопороз со снижением высот тел позвонков, компрессионный перелом тела позвонка L<sub>4</sub>, двояковогнутый перелом тела позвонка L<sub>1</sub>.

Кальций крови – 2,48 ммоль/л, СОЭ – 28 мм/ч.

ЭКГ: ритм синусовый правильный, частота сердечных сокращений 76 ударов в минуту, признаки гипертрофии левого желудочка.

По результатам обследования методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии установлено снижение показателя

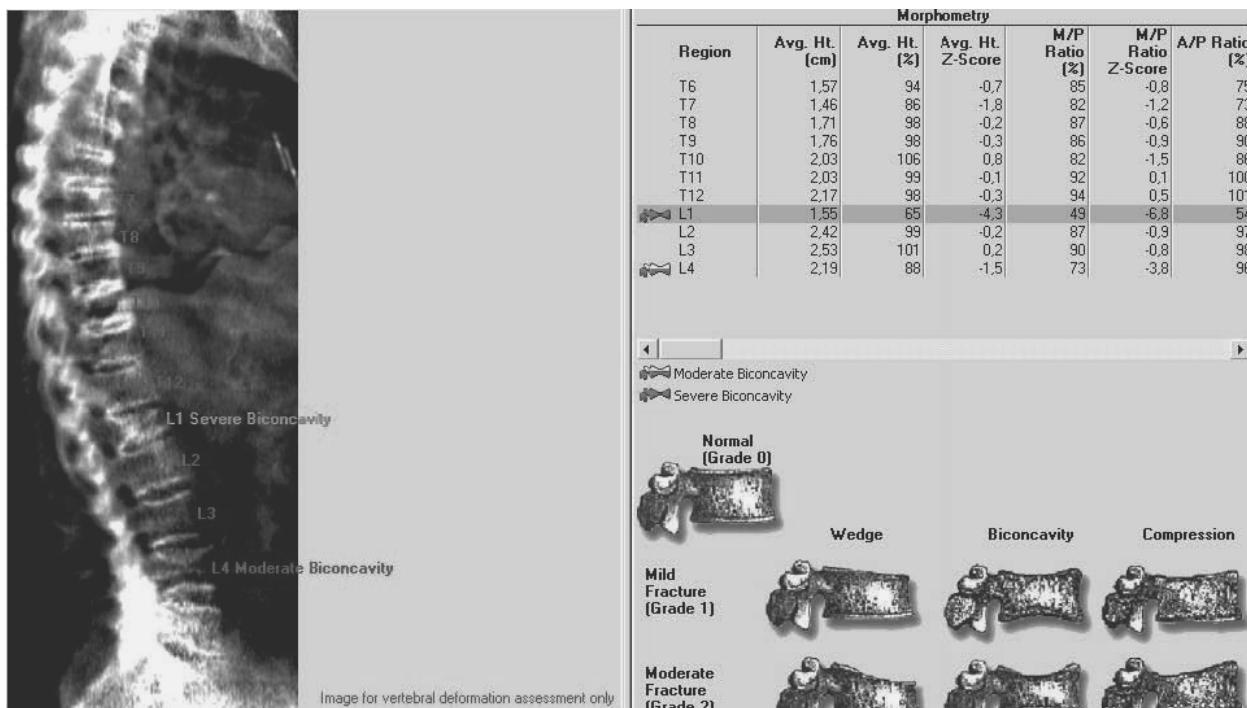


Рис. 2. Результаты рентгенморфометрического анализа с указанием деформаций тел позвонков L<sub>1</sub> и L<sub>4</sub>.

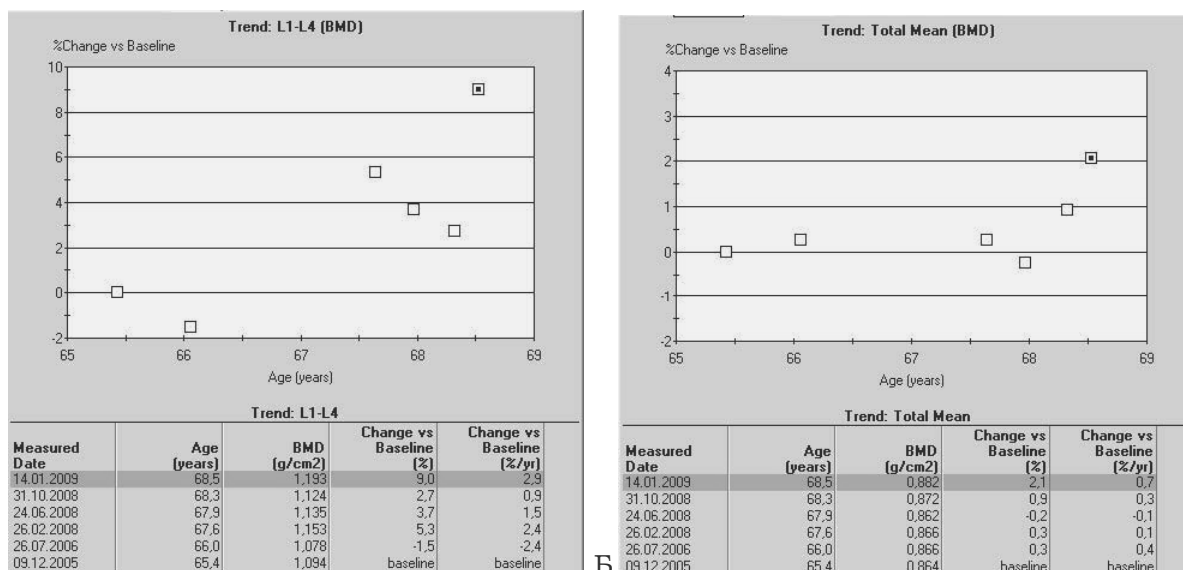


Рис. 3. Показатели минеральной плотности костной ткани на уровне поясничного отдела позвоночника (А) и проксимального отдела бедренной кости (Б) больной Б. на фоне лечения препаратом Памидред.

телей минеральной плотности костной ткани во всех отделах скелета:

– поясничный отдел позвоночника: BMD 1,078 г/см<sup>2</sup>, Т-показатель (-0,9), Z-показатель (-0,5);

– проксимальный отдел бедренной кости: BMD 0,866 г/см<sup>2</sup>, Т-показатель (-1,1), Z-показатель (-0,6);

– средняя треть лучевой кости: BMD 0,595 г/см<sup>2</sup>, Т-показатель (-1,7), Z-показатель (-0,1);

– весь скелет: BMD 1,059 г/см<sup>2</sup>, Т-показатель (-0,8), Z-показатель (-1,1).

По данным рентгеноморфометрического анализа установлено наличие двояковогнутой деформации тела позвонка L<sub>1</sub> и компрессионной деформации тела позвонка L<sub>4</sub> (рис.2).

**Диагноз.** Установленный вторичный остеопороз с деформациями тел позвонков L<sub>1</sub>, L<sub>4</sub> с выраженным ирритативно-болевым синдромом. Состояние после секторальной резекции левой молочной железы, химиотерапии по поводу новообразования в левой молочной железе.

Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь II ст., ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, функциональный класс II, хроническая недостаточность кровообращения II А, хронический гастродуоденит, холецистит, колит в стадии нестойкой ремиссии.

Принято решение произвести внутривенное капельное введение препарата Памиред в дозе 60 мг, кратностью дважды с интервалом 3-4 дня (суммарная доза за один курс 120 мг). Курс лечения повторить в течение года трижды.

По результатам контрольных исследований минеральной плотности костной ткани во время проведения повторного курса лечения установлено увеличение показателей минеральной плотности костной ткани во всем скелете, на уровне поясничного отдела позвоночника, бедренной кости (рис. 3 А, Б), а также стабилизация процессов потери костной ткани локально на уровне переломов тел позвонков.

*Клинический случай 2.*

**Пациентка В., 80 лет,** масса тела 72 кг, рост 160 см.

Жалобы на боли в поясничном отделе позвоночника с иррадиацией в бедра и ягодицы.

*Из анамнеза.* Болеет с 2005 года, когда внезапно появилась резкая боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника после физической нагрузки. Получала лечение амбулаторно без позитивного эффекта. Обратилась в Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, где был диагностирован остеопороз с переломами тел L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub> позвонков. Менструальная функция без особенностей, менархе в 13 лет, менопауза в 49 лет, длительность постменопаузального периода 30 лет.

Операции: 1993 год – резекция правой молочной железы по поводу злокачественного новообразования, удаление региональных лимфоузлов.

*Из истории болезни.*

Рентгенологическое исследование: на рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника определяется остеопороз со снижением высот тел позвонков, компрессионные переломы тел L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub> позвонков,

Кальций крови – 2, 52 ммоль/л, СОЭ – 23 мм/ч.

ЭКГ: ритм синусовый правильный, частота сердечных сокращений 64 удара в минуту, признаки гипертрофии левого желудочка, диффузные изменения миокарда

По результатам обследования методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии установлено снижение показателей минеральной плотности костной ткани во всех отделах скелета:

– поясничный отдел позвоночника: BMD 0,881 г/см<sup>2</sup>, Т-показатель (-2,4), Z-показатель (-0,9);

– проксимальный отдел бедренной кости: BMD 0,800 г/см<sup>2</sup>, Т-показатель (-1,7), Z-показатель (0,1);

– средняя треть лучевой кости: BMD 0,578 г/см<sup>2</sup>, Т-показатель (-1,9), Z-показатель (0,8);

– весь скелет: BMD 1,017 г/см<sup>2</sup>, Т-показатель (-1,3), Z-показатель (0,8).

По данным рентгеноморфометрического анализа установлено наличие двояковогнутой деформации тел L<sub>1</sub>, L<sub>4</sub> позвонков (рис. 4).

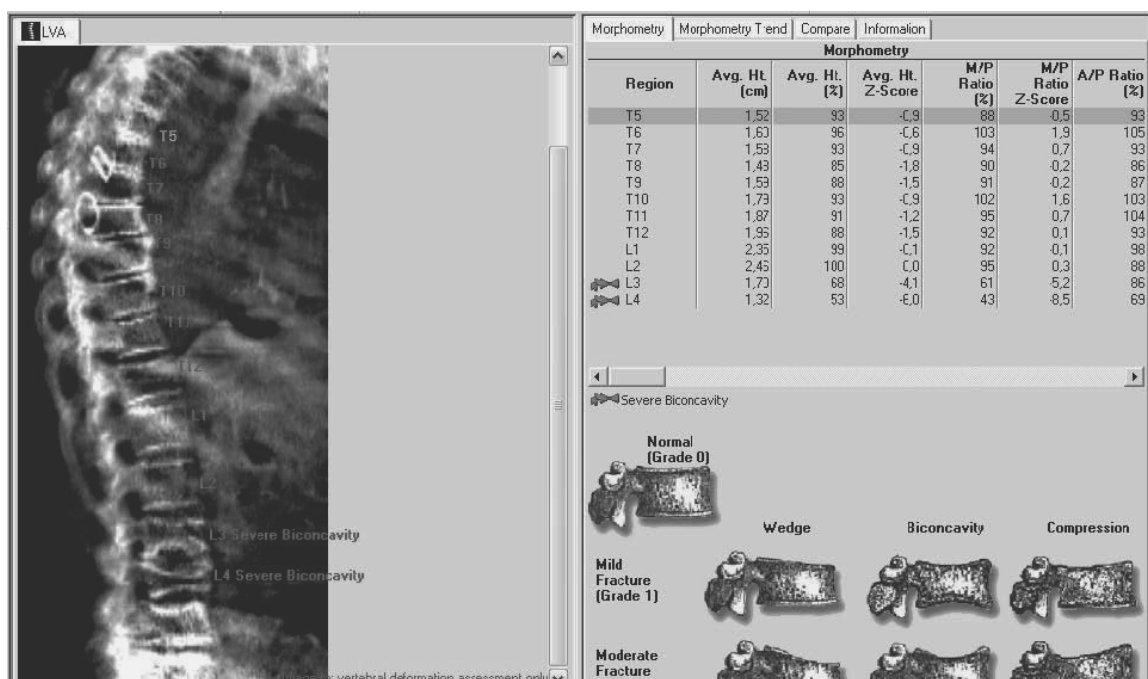


Рис. 4. Результаты рентгеноморфометрического анализа с указанием деформаций тел позвонков L<sub>3</sub> и L<sub>4</sub>.

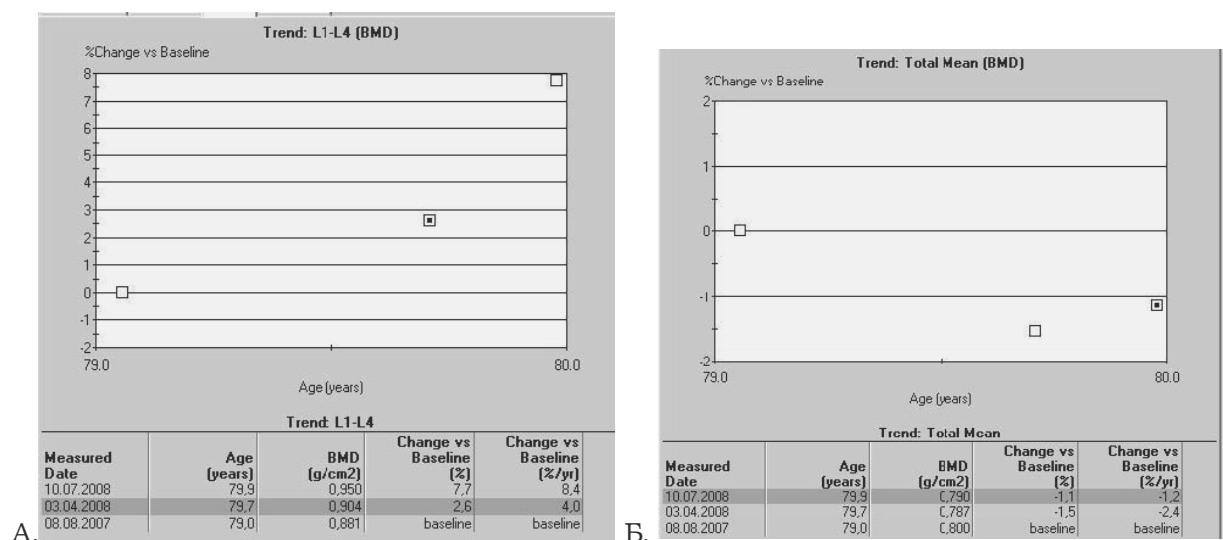


Рис. 5. Показатели минеральной плотности костной ткани на уровне поясничного отдела позвоночника больной В. под влиянием лечения препаратом Памиред.

**Диагноз.** Установленный вторичный остеопороз с деформациями тел позвонков L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub> с выраженным ирритативно-болевым синдромом. Состояние после резекции правой молочной железы, химиотерапии по поводу новообразования в левой молочной железе.

Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II ст., ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, функциональный класс II, хроническая недоста-

точность кровообращения II А, хронический гастродуоденит, холецистит, колит в стадии нестойкой ремиссии.

Принято решение произвести внутривенное капельное введение препарата Памиред в дозе 60 мг, кратностью дважды с интервалом 3-4 дня (суммарная доза за один курс 120 мг). Курс лечения повторить в течение года трижды.

По результатам контрольных исследований минеральной плотности костной тка-

ни во время проведения повторного курса лечения установлено увеличение показателей минеральной плотности костной ткани на уровне поясничного отдела позвоночника (рис. 5), а также стабилизация процессов потери костной ткани на уровне проксимального отдела бедренной кости, дистального отдела костей предплечья и всего скелета.

### Литература

1. Coleman R. Bisphosphonates: Clinical Experience // *The Oncologist*. – 2004. – 9(suppl. 4). – P. 14-27.
2. Coleman R. Current and future status of adjuvant therapy for breast cancer // *Cancer*. – 2003. – 97(Suppl 3). – P. 880-886.
3. Coleman R. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies // *Cancer Treat. Rev.* 2001. – 27. P. 165-176.
4. Conte P., Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens // *The Oncologist*. – 2004. – 9 (suppl 4). – P. 28-37.
5. Demers L., Costa L., Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases // *Clin. Orthop.* – 2003. – 415. – P 138-147.
6. Fleisch H. Development of bisphosphonates // *Breast Cancer Res.* – 2002. – 4. – P. 30-34.
7. Fogelman I., Blake G., Blamey R. et al. Bone mineral density in premenopausal women treated for node positive breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) // *Osteoporos Int.* – 2003. – 14. – P. 1001-1006
8. Ganz P., Greendale G. Menopause and breast cancer: addressing the secondary health effects of adjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – 19. – P. 33030-33054.
9. Green J., Rogers M. Pharmacologic profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption // *Drug Dev. Res.* – 2002. – 55. – P.210-224.
10. Hillner B., Ingle J., Chlebowski R. et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – 21. – P. 4042-4057.
11. Johnson J., Williams G., Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – 21. – P. 1404-1411.
12. Kakonen S., Mundy G. Mechanisms of Osteolytic Bone Metastases in Breast Carcinoma // *Cancer*. – 2003. – 97 (Suppl 3) . – P. 834-839.
13. Lipton A. Bisphosphonates and Metastatic Breast Carcinoma // *Cancer*. – 2003. – 97 (3) .- P.848-853.
14. Lipton A., Seaman J., Zheng M. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in patients with bone metastases from renal cell carcinoma [“What is new in bisphosphonates? Seventh workshop on bisphosphonates – from the laboratory to the patient”], (Davos, Switzerland, March 24-26, 2004).
15. Major P., Cook R. Efficacy of bisphosphonates in the management of skeletal complications of bone metastases and selection of clinical endpoints // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2002. – 25(suppl. 1). – P. 10-18.
16. Major P., Cook R., Chen B. et al. Multiple event analysis of zoledronic acid trials in patients with cancer metastatic to bone // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. – 22. P. 762.
17. Powles T., Paterson S., Kanis J. et al. Randomized, placebocontrolled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – 20. – P. 3219-3224.
18. Rosen L., Gordon D., Kaminski M. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial // *Cancer*. – 2003. – 98. – P. 1735-1744.
19. Saad F., Gleason D., Murray R. et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2004. – 96. – P. 879-882.
20. Saarto T., Blomqvist C., Virkkunen E. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – 19. – P. 10-17.
21. Shapiro C., Manola J., LeBoff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with premenopausal early-stage breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – 19. – P. 3306-3311.
22. Siris E., Hyman G., Canfield R. Effects of dichloromethylene diphosphonate in women with breast cancer metastatic to the skeleton. *Am. J. Med.* – 1983. – 74. – P. 401-406.
23. Williams G., Pazdur R., Temple R. Assessing tumor-related signs and symptoms to support cancer drug approval // *J. Biopharm Stat.* – 2004. – 14. P. 5-21.
24. Younis H., Farhat G., El-Hajj Fuleihan G. Efficacy and tolerability of cyclical intravenous pamidronate in patients with low bone mass // *J. Clin. Dens.* – 2002. – 5. – P. 1-7.