

Н.В. ЖУКОВ,
К.М.Н.,
И.А. КУРМУКОВ,
К.М.Н.,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Бондронат в сопроводительной терапии больных с опухолевым поражением костей. Эффективность и безопасность применения.

Современное развитие химиотерапии и лучевой терапии позволило значительно улучшить результаты лечения больных с распространенными опухолями. При многих злокачественных новообразованиях, даже неизлечимых в настоящее время, удалось добиться значительного продления жизни больных.

В то же время, для всех категорий больных важным является не только «сколько прожить», но и «как прожить». В настоящее время, при лечении диссеминированного рака молочной железы, предстательной железы, миеломной болезни и многих других злокачественных новообразований, значительное внимание стали уделять такому показателю, как качество жизни больных. Несмотря на то, что метастатическое поражение костей может не оказывать отрицательного влияния на выживаемость, например, при раке молочной железы с метастазами в кости до 20% больных переживают 5 лет с момента постановки диагноза (1), метастатическое поражение костей может значительно ухудшать качество их жизни. Метастазы в кости, как правило, вызывают выраженный болевой синдром, могут приводить к развитию патологических переломов, нарушению

опорной функции, инвалидизации. Более того, патологические переломы позвонков или выраженная гиперкальциемия могут являться непосредственной причиной смерти.

Опухолевое поражение костей скелета может встречаться при различных злокачественных новообразованиях, однако наиболее часто оно наблюдается у больных множественной миеломой (до 90% больных), раком молочной железы и предстательной железы (до 75% больных). При раке почки и легкого метастазы в кости наблюдаются у 15–40 % больных (2, 3).

Метастатическое поражение костей имеет ряд особенностей, обуславливающих необходимость дополнительного к химиотерапии и/или лучевой терапии лечения. Если на фоне эффективной химиотерапии или гормонотерапии удается добиться уменьшения или исчезновения метастазов в легкие или печень, то ранее имевшийся опухолевый очаг достаточно быстро замещается здоровыми тканями или рубцом, функция органа восстанавливается, и пациент возвращается к нормальной жизни. К тому же, даже множественные опухолевые очаги в мягких тканях или внутренних органах (в т. ч. жизненно важных: печени, легких, почках) ча-

сто не вызывают ни нарушения их функции, ни болезненных ощущений. При опухолевом же поражении кости даже маленький очаг может приводить к возникновению выраженных болей, а на восстановление нормальной структуры кости, даже в случае эффективной противоопухолевой терапии, уходят месяцы. Все это время сохраняется риск перелома пораженной кости с повреждением расположенных рядом тканей и органов, нарушением опорной функции, болями и т. п. При этом, к сожалению, метастазами чаще поражаются именно несущие кости скелета (позвонки, таз, бедренные кости), перелом или нарушение функции которых приводит к инвалидизации. Один осложненный патологический перелом может перечеркнуть самые выдающиеся успехи противоопухолевого лечения, поскольку, например, после тяжелой травмы спинного мозга, ставшей следствием патологического перелома позвонков, пациент останется глубоким инвалидом, и даже полное излечение от опухоли уже не вернет его к привычному образу жизни.

Цель сопроводительной терапии при метастазах в кости состоит в снижении интенсивности болевого синдрома, предотвращении развития костных осложнений, создания благоприятных условий для проведения основного противоопухолевого лечения и обеспечения максимально длительного хорошего качества жизни больных.

До недавнего времени при опухолевом поражении костей, в дополнение к противоопухолевой лекарственной терапии, глюкокортикоидам и обезболиванию

Опухолевое поражение костей скелета может встречаться при различных злокачественных новообразованиях, однако наиболее часто оно наблюдается у больных множественной миеломой (до 90% больных), раком молочной железы и предстательной железы (до 75% больных). При раке почки и легкого метастазы в кости наблюдаются у 15–40 % больных.

применялось лишь облучение области поражения, а в случае уже развившихся осложнений – хирургическое вмешательство и/или фиксация поврежденных костей гипсовой повязкой, скелетным вытяжением и т.д. Проведение лучевой терапии, даже при наличии соответствующего оборудования, представляет собой длительный процесс (2-3 недели), требует ежедневных визитов пациента в клинику или госпитализации. Кроме того, лучевая терапия может препятствовать продолжению химиотерапии, усугубляя ее побочные эффекты. Хирургическое или ортопедическое лечение «привязывает» пациента к стационару, связано с дополнительным риском инфекционных и тромботических осложнений, и на длительное время ухудшает качество жизни. Хирургическое лечение не воздействует на патофизиологические механизмы разрушения кости, и не способно предотвратить ее дальнейшего повреждения.

Прогресс в лечении поврежденных костей, обусловленных онкологическими заболеваниями, связан с детальным изучением процессов резорбции и репарации костной ткани. В частности, установлено, что в опухолевые клетки, попавшие в костную ткань (а при некоторых опухолях и при внекостном расположении), начинают выделять биологически активные вещества (интерлейкин-6, паратиреоид-подобную субстанцию и т.д.), стимулирующие пролиферацию и активность остеокластов. В норме остеокласты отвечают за «обновление» костной ткани, вызывая резорбцию ее «изношенных» участков, которые практически синхронно воссоздаются заново остеобластами. За счет баланса между активностью остеобластов и остеокластов в течение всей жизни человека происходит обновление костной ткани. Опухолевые клетки, стимулируя остеокласты, нарушают этот баланс, и разрушение костных структур начинает преобладать. Даже в случае, если опухолевый рост подавлен эффективной противоопухолевой терапией, активность остеокластов может препятствовать восстановлению по-

врежденной кости еще достаточно длительное время. Понимание процессов, происходящих в пораженных опухолью костях, позволило привлечь к лечению новый класс препаратов – бисфосфонаты.

Бисфосфонаты действуют на остеокласты, подавляя их активность. Препараты этой группы, связываясь со структурами кости в области, где происходит ее активное разрушение, контактируют с остеокластами, что приводит к нарушению внутриклеточного обмена веществ, торможению деления и, в конечном итоге, гибели остеокластов. Бисфосфонаты действуют, преимущественно, на определенный вид клеток (остеокласты), не вызывая существенного повреждения других клеток. Благодаря такому «направленному» действию данные препараты могут использоваться одновременно с химиотерапией и лучевой терапией, не приводя к усугублению токсичности противоопухолевого лечения. Уже первые исследования бисфосфонатов показали их способность уменьшать частоту осложнений со стороны костной системы. В хорошо организованных клинических исследованиях было показано, что применение бисфосфонатов позволяет без значительной дополнительной токсичности снизить частоту развития переломов, потребность в проведении реконструктивных хирургических операций на костях и т.д. (4, 5). В дальнейшем основные разработки в данной области велись с целью поиска новых препаратов данного класса, обладающих большей активностью, более удобных в применении и имеющих меньше побочных эффектов.

Одним из бисфосфонатов нового поколения, отвечающим этим требованиям, явился Бондронат (действующее вещество – ибандроновая кислота). Молекула этого вещества обладает значительно более выраженным действием на остеокласты по сравнению с препаратами предшествующих поколений. В экспериментальных исследованиях было показано, что для получения одинакового подавляющего эффекта на остеокласты необходимо

использовать дозу Бондроната в 10000 раз меньшую, чем дозу первого из созданных бисфосфонатов – этидроната. Однако основным фактором, определяющим необходимость того или иного препарата для больных, является все же клиническая эффективность, то есть способность принести реальную пользу пациенту.

Большинство исследований по эффективности Бондроната включали больных с метастазами в кости рака молочной железы (6). Введение 6 мг Бондроната (путем 1-часовой инфузии) 1 раз в 3-4 недели позволило статистически значимо снизить частоту развития осложнений, обусловленных метастатическим поражением костей. Под осложнениями понималось развитие переломов костей, сдавление/повреждение спинного мозга из-за развития перелома, необходимость проведения хирургического лечения или лучевой терапии в связи с метастатическим поражением костей скелета. В группе больных, получавших Бондронат, было статистически значимо больше пациентов, у которых костных осложнений в процессе терапии вообще не было отмечено (50% против 38% в группе плацебо). Если эти осложнения все же развивались, то они появлялись в группе плацебо почти на 4 месяца раньше, чем у больных, получавших Бондронат (через 33 недели в группе плацебо, против 51 недели в группе Бондроната). Количество костных осложнений на одного пациента и, что немаловажно, частота переломов позвонков также были статистически значимо меньше в группе Бондроната. Кроме того, больные, получавшие Бондронат, имели лучший контроль болевого синдрома и, соответственно, реже нуждались в назначении обезболивающих препаратов (что так же важно в условиях Российской Федерации, так как получение наркотических анальгетиков амбулаторными больными сопряжено с рядом организаци-

Прогресс в лечении поврежденных костей, обусловленных онкологическими заболеваниями, связан с детальным изучением процессов резорбции и репарации костной ткани.



онных трудностей). Более того, согласно данным предварительных исследований, у больных с метастатическим поражением костей использование Бондроната позволяет добиться контроля болевого синдрома даже при резистентности к наркотическим анальгетикам (7). Немаловажным являлось и улучшение качества жизни больных, получавших Бондронат. К сожалению, этот показатель совершенно незаслуженно воспринимается врачами, привыкшими оперировать объективными данными (частота ремиссий, выживаемость), как второстепенный. В то же время, для пациентов, особенно получающих паллиативную терапию, он может являться ведущим.

Возможность нарушения функции почек при длительной терапии бисфосфонатами – чрезвычайно важный аспект сопроводительной терапии больных с метастатическим поражением костей. Почечная недостаточность может быть препятствием для дальнейшего противоопухолевого лечения, требует госпитализации, связана с существенным ухудшением качества и продолжительности жизни. Бисфосфонаты, как правило, быстро покидают системный кровоток и в значительной степени аккумулируются в костной ткани (40–60 % вводимой внутривенно дозы) (8). Тропность бисфосфонатов к костной ткани зависит от уровня метаболизма кости, препараты накапливаются преимущественно в области разрушения/формирования костной ткани (9). Остальное количество введенного препарата удаляется в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции (10, 11). Высокие дозы и быстрое внутривенное введение некоторых, в том числе современных и эффективных бисфосфонатов, вызывают повреждение клеток почечного эпителия (12, 13). Полностью механизм этого нефротоксического

действия бисфосфонатов не раскрыт. Наиболее вероятным представляется индуцирование апоптоза в клетках канальцевого эпителия почек, аналогичное таковому при действии на остеокласты (14, 15, 16). Несмотря на то, что в предклинических исследованиях, при введении лабораторным животным очень высоких доз, эффект повреждения канальцевого аппарата почек был выявлен у всех бисфосфонатов, нефротоксический потенциал разных препаратов сильно различается. Клиническое проявление нефротоксичности данной группы веществ зависит от терапевтической дозы препарата, терапевтической широты и некоторых других, не до конца изученных факторов. Отличием Бондроната от других используемых бисфосфонатов является отсутствие нефротоксичности даже в дозах, значительно превышающих необходимые для клинического эффекта. В эксперименте на животных для проявления минимальной нефротоксичности требовалось введение дозы Бондроната, в 25 раз превышающей терапевтическую.

Проведенные плацебо-контролируемые исследования показали, что по частоте развития нефротоксичности, группы, получавшие Бондронат или плацебо, не различались, несмотря на то, что больные получали препарат длительно (до 2-х лет). В связи с этим, в отличие от других современных бисфосфонатов, клиническое применение Бондроната не требует обязательного мониторинга биохимических показателей крови (креатинина, мочевины). В отличие от других препаратов из этой группы, даже наличие тяжелой почечной недостаточности не является противопоказанием к терапии Бондронатом, а требует лишь коррекции дозы. Отсутствие нефротоксичности дает значительные преимущества при лечении гиперкальциемии – одного из наиболее частых из опасных для жиз-

ни осложнений метастатического поражения костей. При опухолевом поражении костей гиперкальциемия обусловлена усиленной резорбцией костной ткани под воздействием остеокластов, активированных опухолевыми клетками. Данное осложнение требует экстренной терапии, так как без адекватного лечения может достаточно быстро привести к тяжелым последствиям и даже смерти пациента. Бисфосфонаты, способные эффективно тормозить костную резорбцию, в настоящее время являются препаратами выбора при лечении гиперкальциемии. Однако при гиперкальциемии достаточно часто наблюдается развитие острой почечной недостаточности, обусловленной повышением уровня кальция в крови и моче. Избыток кальция в основном выводится из организма почками, и их поражение приводит к образованию «порочного круга», когда снижение мочеотделения на фоне острой почечной недостаточности вызывает дальнейшее нарастание гиперкальциемии. Разумеется, в такой клинической ситуации, а также для предотвращения ее развития, предпочтение должно отдаваться препаратам, не имеющим токсического воздействия на почки.

Применение Бондроната в виде 1-часовой инфузии в дозе 2-6 мг (в зависимости от выраженности гиперкальциемии) позволяет нормализовать уровень кальция у большинства пациентов на срок от 2-х до 4-х недель. Немаловажно, что действие препарата наблюдается даже в том случае, если все возможности дальнейшей специфической терапии у больного исчерпаны и пациент не получает противоопухолевого лечения. Для таких больных постоянная терапия Бондронатом (с периодичностью, необходимой для поддержания нормального уровня кальция в крови) зачастую является основным лечением, позволяющим на достаточно длительный срок избежать развития смертельно опасных проявлений гиперкальциемии.

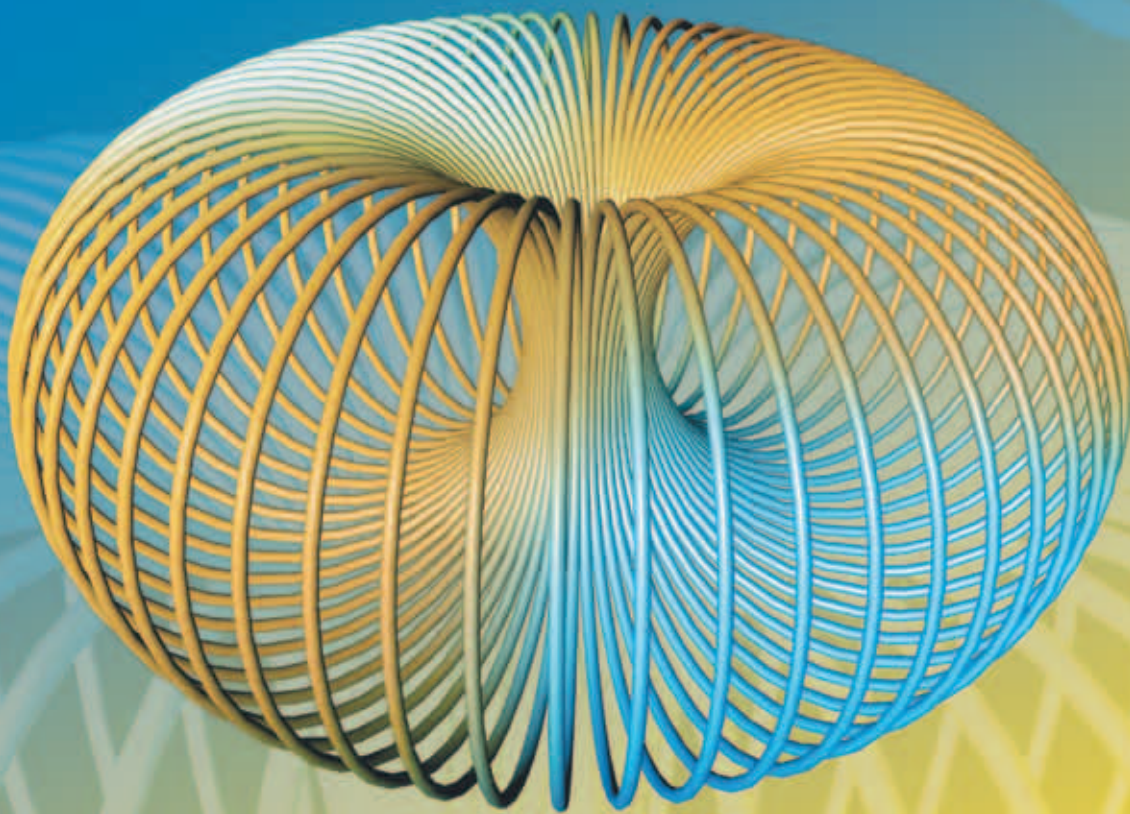
Важным направлением совершенствования сопроводительной терапии бисфосфонатами является создание лекарственной формы для перорального амбу-

Бисфосфонаты действуют на остеокласты, подавляя их активность. Препараты этой группы, связываясь со структурами кости в области, где происходит ее активное разрушение, контактируют с остеокластами, что приводит к нарушению внутриклеточного обмена веществ, торможению деления и, в конечном итоге, гибели остеокластов.

Бондронат®



Очевидные преимущества



Единственный бисфосфонат 3-го поколения, имеющий таблетированную форму

- **БЕЗОПАСНОСТЬ:**

Наименьшая среди бисфосфонатов частота побочных эффектов и отсутствие нефротоксичности^{1,2}

- **ЭФФЕКТИВНОСТЬ:**

Снижение риска развития тяжелых костных осложнений более, чем на 40% ($p=0.0001$)³

Снижение смертности от костных поражений на 20% ($p=0.004$)⁴

Быстрое и пролонгированное снижение интенсивности болевого синдрома и достоверное улучшение качества жизни онкологических больных

- **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:**

Равноэффективная инъекционная и таблетированная формы

¹ Dirk Henrich, Raoul Bergner et al, 2005

² Bengt Bergstrom, Mikhail Lichinitser et al, 2005

³ Kanis J., Diel LJ et al, 2003;

⁴ Body JJ, Lichinitser MR, et al, 2003; Scott M. et al, 2003

«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Базель, Швейцария
125445, Москва, ул. Смольная, 24Д
Тел.: 258 2777, факс: 258 2771
<http://www.roche.ru>

 **Бондронат®**
ибандроновая кислота

Один из бисфосфонатов нового поколения – Бондронат (действующее вещество – ибандроновая кислота). Молекула этого вещества обладает значительно более выраженным действием на остеокласты по сравнению с препаратами предшествующих поколений.

латорного применения. Ранее, основываясь на опыте применения пероральных форм клодроновой и алендроновой кислот, считали, что энтеральный прием бисфосфонатов менее эффективен, чем парентеральный (внутривенный) (17), к тому же сопровождается значительным числом побочных, преимущественно диспепсических, явлений. Более трети больных, получавших таблетированные или инкапсулированные бисфосфонаты предыдущих поколений, прерывали лечение из-за побочных эффектов (18, 19). Однако в специально проведенных исследованиях показана одинаковая эффективность внутривенной (6 мг каждые 3–4 недели) и пероральной (50 мг один раз в день, ежедневно) форм Бондроната (20, 21). У

больных раком молочной железы с метастазами в кости длительный (2 года) пероральный прием Бондроната обеспечил не только уменьшение частоты новых повреждений костей, но и хороший обезболивающий эффект, и значительное улучшение качества жизни при минимуме побочных проявлений (в цитируемом исследовании – суммарно менее 7% побочных диспепсических проявлений менее чем у 2% больных) (22, 23, 24, 25). В похожем по дизайну исследовании переносимости длительного (2 года) перорального приема Бондроната, включавшем 115 больных, наблюдались преходящие расстройства желудка (2,6%), гипокальциемия (2,6%) и эзофагит (1,7%), причем никакое из наблюдавшихся побочных действий

препарата не стало поводом для отказа от продолжения лечения (26). Большинство пациентов предпочитают лечение таблетированным Бондронатом, поскольку при этом, при той же эффективности и редких побочных проявлениях, пропадает необходимость клиники для проведения внутривенных инфузий. Данная лекарственная форма Бондроната прошла регистрацию и используется в странах Европейского Союза и в ближайшее время будет зарегистрирована для клинического применения и в России.

Несмотря на то, что бисфосфонаты не обладают непосредственным противоопухолевым эффектом, их применение позволяет улучшить качество жизни онкологических больных. Высокая эффективность и низкая токсичность Бондроната как при парентеральном, так и при энтеральном применении не оставляют сомнения, что этот бисфосфонат последнего поколения займет достойное место в арсенале практикующих врачей-онкологов. 

Список литературы:

- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655–1664.
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655–1664.
- Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165–176.
- Pavakis N, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons 2004; 1.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. // *Ann. Oncol* - 2003 - Vol. 14 - P. 1399–1405
- Mancini I, Dumon JC, Body JJ // *J Clin Oncol*-2004 - Vol. 22- No 17 - P. 3587–3592
- Baust F, Russell RGG. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporos Int* 2004;15:423–433.
- Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient, 4th ed. New York: Parthenon Publishing Group Ltd., 2000:1–212.
- Green JR, Seltene Meyer Y, Jaeggi KA et al. Renal tolerability profile of novel, potent bisphosphonates in two short-term rat models. *Pharmacol Toxicol* 1997;80:225–230.
- Troehler U, Bonjour J, Fleisch H. Renal transport of bisphosphonates: accumulation by renal cortical slices enhanced by calcium phosphate ions. *J Lab Clin Med* 1985;106:23–29.
- Kino I, Kato Y, Lin JH et al. Renal handling of bisphosphonate alendronate in rats. *Biopharm Drug Dispos* 1999;20:193–198.
- Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates: a comparative review. *Drug Saf* 1996;14:158–170.
- Intravenous bisphosphonates in the rat. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005 (in press).
- Banerjee D, Asif A, Striker L et al. Short-term, high-dose pamidronate-induced acute tubular necrosis: the postulated mechanisms of bisphosphonate nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2003;41:E18.]
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL et al. I. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88(suppl 12):2961–2978.
- Jagdev SP, Purohit P, Heatley S et al. Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 2001;12:1433–1438.
- Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. // *J Clin Oncol*-1995 - Vol. 13 - P. 2427–2430
- Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M et al. // *J Intern Med* - 1999 - Vol. 246 - P. 67–74
- Body JJ, Bergström B. Ibandronate is well-tolerated by 15-minute infusion in patients with metastatic bone disease from breast cancer and multiple myeloma. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88(suppl 1):135.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003;14:1399–1405.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2004;15(suppl 1):224
- the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003;14:1399–1405.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser M et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004;90:1133–1137.
- Body JJ, Diel IJ, Bell R et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 2004;111:306–312.
- Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:1704–1712.
- Bell R, Tripathy D, Bergström B. Tolerability and convenience of oral ibandronate for patients with skeletal metastases. *Ann Oncol* 2004;15(suppl 3):224