

Клодронат в онкологической практике

Н.Н. СЕМЕНОВ

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Метастазы в костях представляют значимую клиническую проблему и в зависимости от типа опухоли развиваются у 40-70% больных. Наиболее часто метастазы в костях развиваются при раке молочной железы (1-е место в структуре заболеваемости у женщин) и предстательной железы (3-е место в структуре заболеваемости у мужчин) (1). При развитии метастазов от 60 до 75% этих больных имеют метастазы в костях.

Развитие метастазов в костях резко снижает качество жизни этих больных, и если на ранних этапах противоопухолевое лечение может эффективно контролировать развитие скелетных осложнений и болевой синдром, то с течением заболевания проблема поддержания качества жизни усложняется.

В качестве средств, активно подавляющих остеолит, уменьшая тем самым проявления метастазов в костях, в клинической практике успешно применяются бисфосфонаты.

Клодронат является одним из первых бисфосфонатов, клинические исследования которого открыли новые возможности лечения метастазов в костях. Клодронат сохранил до настоящего времени передовые позиции.

СТРУКТУРА, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

По структуре клодронат, как и остальные бисфосфонаты, представляет собой производное пирофосфорной кислоты с замещением на атом углерода атома кислорода (рисунок).

Исследования фармакокинетики клодроната, вводимого однократной инфузией в дозе 300 мг в течение 2 часов, проведенные у 20 пациентов, показали, что общий клиренс препарата составил $86,6 \pm 7,4$ мл/мин., почечный клиренс $-41 \pm 4,3$ мл/мин., непочечный клиренс $-45,6 \pm 5,2$ мл/мин. Различия в почечном клиренсе были обусловлены в основном показателями почечной функции (клиренс креатинина). Из общего количества препарата около 20% связывается с костной тканью и около 80% выводится с почками в неизменном виде.

Биодоступность перорального клодроната, как и остальных бисфосфонатов, составляет около 2%, в связи с низкой липофильностью. В системный кровоток препарат попадает путем пассивной диффузии через межклеточные пространства в желудке и тонкой кишке. Чем выше принятая доза, тем большее количество препарата поступа-

ет в системный кровоток, однако повышение стандартной дозы в 1600 мг до 3200 дозы не выявило преимуществ. Процент препарата, попавшего в системный кровоток, значительно ниже, если он принимается после еды, особенно содержащей молочные продукты, т.к. происходит связывание препарата в кишечнике с кальцием и другими двухвалентными ионами. Для клодроната суточная доза составляет 1600 мг в день в 2 приема.

КЛОДРОНАТ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И В АДЬЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ

Первыми клиническими исследованиями, показавшими эффективность клодроната, была серия исследований по лечению гиперкальциемии у больных с метастазами в костях (проведены в 1982-1995 гг.). Одним из них было исследование G.H. Urwin и соавт., 1987 году (2). Препарат вводился в дозе 300 мг внутривенно в течение 5 дней и показал 60-70% эффективность, в зависимости от степени гиперкальциемии, ее типа и т.д.

N.P. O'Rourke и соавт. (1993 г.) сравнили пятидневный режим лечения гиперкальциемии клодронатом по 300 мг в сутки и однократное введение 1500 мг препарата, в котором были показаны преимущества однократной инфузии как по времени достижения нормокальциемии, так и длительности нормализации (3).

В настоящее время при гиперкальциемии можно применять клодронат по 300 мг в течение 5 дней или в дозе 1500 мг одной инфузией.

Клодронат является одним из первых бисфосфонатов, клинические исследования которого открыли новые возможности лечения метастазов в костях. Клодронат сохранил до настоящего времени передовые позиции.

Показано, что нормокальциемия удерживается дольше, если далее проводится терапия пероральной формой клодроната по 1600 мг в день в 2 приема.

A.H.G. Paterson, B. Kristensen и M. Tubiana-Hulin и соавт. провели исследования активности клодроната при метастазах в кости рака молочной железы в общей сложности у 317 больных (4, 5, 6). Больные рандомизированно принимали клодронат 1600 мг в день, перорально, длительно (в течение 18 мес., 24 мес. и 12 мес. соответственно) или плацебо, в которых было показано уменьшение частоты патологических переломов, частоты развития гиперкальциемии, снижение болевого синдрома у пациентов, получавших клодронат. При метаанализе этих исследований было показано достоверное снижение риска скелетных осложнений на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,72-0,98) ($p = 0,03$) (7).

В 1996 году J. Kanis опубликовал результаты исследования, в котором оценивалась частота появления костных метастазов у больных только с внекостными метастазами рака молочной железы (8). В исследование было включено 133 пациента, получавших клодронат 1600 мг в сутки в течение 3 лет или плацебо. Количество пациентов, у которых развились костные метастазы, было меньше в группе, получавшей клодронат, но различия не были статистически значимы. В то же время количество костных метастазов у пациентов в группе с клодронатом было значительно меньше, чем в контроле. Количество скелетных осложнений при развитии метастазов в костях в группе плацебо было выше на 26%, количество патологических переломов позвоночника было выше на 29%, внепозвоночных патологических переломов на 75%. Было отмечено преимущество (22%) в группе клодроната в отношении числа курсов лучевой терапии и частоты гиперкальциемии (39%).

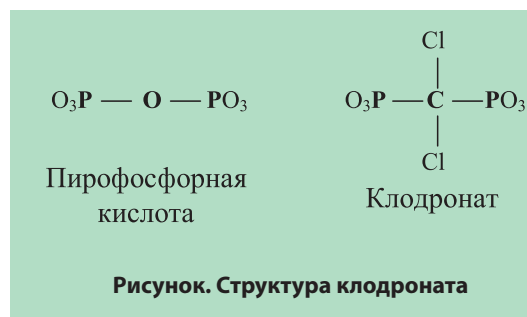
Несмотря на положительные в целом результаты исследования, дальнейшего развития это не получило.

Тем не менее возможности профилактики развития костных метастазов, показанные в работе J. Kanis, позволили начать сразу три рандомизированных исследования у больных с ранним раком молочной железы.

I.J. Diel и соавт. проведено рандомизированное исследование по адъювантному применению клодроната у женщин с высоким риском развития метастазов в отношении частоты и выраженности метастазов в кости (9). В исследовании были включены 302 пациентки, оперированные по поводу рака молочной железы, у которых в аспирате костного мозга иммуноцитохимически были обнаружены во время операции клетки рака. Пациенты получали клодронат 1600 мг ежедневно внутрь в течение 2 лет (157 больных) или плацебо (145 больных).

При наблюдении через 36 и 55 месяцев было установлено преимущество в отношении развития костных и висцеральных метастазов у больных, получавших клодронат, которое при анализе через 103 мес. нивелировалось. Однако, что более важно, в этот период отмечено значительное улучшение общей выживаемости (79,6% против 59,3% соответственно, $p = 0,049$).

Аналогичное исследование T. Powles и соавт., в котором не проводилась специальная селекция больных, выявил преимущество в отношении частоты развития метастазов в костях по сравнению с контролем (10). 1069 больных ранним раком молочной железы также получали клодронат 1600 мг/день в течение 2 лет или плацебо. При анализе через 2 года и 5 лет было показано, что на фоне приема клодроната значимо реже развивались метастазы в костях (снижение риска на 45,4% и на 30,8% соответственно). Более важно и то, что, как и в исследовании I.J. Diel, увеличивалась общая выживаемость у больных, получавших клодронат (снижение риска на 23,2%, $p = 0,048$). Это преимущество увеличивалось при исключении больных с I стадией рака молочной железы. При дальнейшей оценке больных, у кото-



рых развились костные метастазы (51 клодронат и 73 плацебо) было отмечено более частое развитие скелетных осложнений у больных, получавших плацебо.

Однако в исследовании T. Saarto и соавт. 299 пациенток с N⁺-операбельным раком молочной железы, которые в течение 3 лет получали клодронат 1600 мг внутрь или плацебо, были получены обратные результаты, не показавшие преимуществ адъювантного применения клодроната.

Тем не менее в настоящее время проводится несколько обширных исследований с клодронатом, золедроновой кислотой и ибандронатом (NSABP B-34, AZURE, ICE, GAIN, S0307), призванное дать окончательную оценку адъювантному применению бисфосфонатов, а также выделить группы больных, которым данная терапия будет особенно полезна.

Наиболее обширным в этой связи можно назвать исследование S0307, в которое планируется включить 6000 пациенток ранним раком молочной железы, распределенным в 3 ветви: клодронат 1600 мг/день, в течение 3 лет; бондронат 50 мг/день внутрь в течение 3 лет и золедроновая кислота 4 мг в/в в течение 6 мес., далее 4 мг каждые 3 мес. до 3 лет.

Все исследования, приведенные выше, показали незначительную токсичность, связанную с пероральным приемом клодроната. В связи со специальным интересом к развитию, на фоне бисфосфонатов, остеонекроза челюсти, G.R. Jones опубликовал отчет, из которого следует, что побочные эффекты, связанные с клодронатом, отмечаются у 6 на 10 000/год (12).

Тем не менее, ни одного сообщения об остеонекрозе, остеомиелите или аваскулярном некрозе не отмечено.

КЛОДРОНАТ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При раке предстательной железы было проведено 3 исследования, из которых одно адъювантное и 2 при метастазах.

D.S. Ernst и соавт. оценили анальгезирующий эффект клодроната 1500 мг в/в каждые 3 недели или плацебо у больных с гормонорезистентным раком предстательной железы с болевым синдромом на фоне химиотерапии митоксантрон + преднизолон (13). В исследовании было включено 209 больных. Различий как в снижении боли, использовании анальгетиков, продолжительности противоболевого эффекта выявлено не было.

В исследовании D.P. Dearnaley оценено время до появления болевого синдрома у 311 больных гормоночувствительным раком предстательной железы с метастазами в костях (14). Больные получали клодронат 2080 мг/день или плацебо. В результате было показано, что снижение риска развития симптомных метастазов в костях составило 21%, однако различия были недостоверными ($p = 0,066$). Это же касалось и

общей выживаемости (37,1 против 28,4 месяцев, $p = 0,082$). В то же время отмечено значительно меньшее число больных, у которых диагностировалось ухудшение общего состояния ($p = 0,008$).

В исследовании M.D. Mason было включено 508 больных, у которых в течение 3 лет после установления рака предстательной железы не было признаков костных метастазов (15). Больные получали клодронат 2080 мг/день или плацебо максимально до 5 лет. При медиане наблюдения 10 лет различий в частоте развития костных метастазов или общей выживаемости не было отмечено.

КЛОДРОНАТ ПРИ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ


При множественной миеломе было проведено 2 плацебо-контролируемых исследования.

R. Lahtinen оценил 350 больных, получавших клодронат 2400 мг/день или плацебо в течение 24 месяцев (16). При оценке установлено, что в группе больных, получавших клодронат, значительно реже отмечалось прогрессирование костных метастазов (24 vs 12%, $p = 0,026$), вертебральных переломов (30% против 40%, различие не значимо). Значительно увеличилось число больных без болевого синдрома

(с 24% до 54%, $p < 0,001$) в группе с клодронатом против 29% до 44%, $p < 0,01$ в группе плацебо.

Другое исследование, проведенное E.V. McCloskey и соавт., включало в себя 535 больных множественной миеломой (17). Пациенты получали клодронат 1600 мг/день. При медиане наблюдения 8,6 лет в общей группе различия в общей выживаемости не было отмечено ($p = 0,38$). Однако в группе больных, не имевших патологических переломов, преимущество в общей выживаемости было значительным (59 и 37 мес., $p = 0,006$), а 5-летняя выживаемость составила 46% и 35% соответственно.

Таким образом, можно отметить достаточную эффективность клодроната при метастазах в костях рака молочной железы и множественной миеломой, выражающейся в предупреждении скелетных осложнений и увеличении времени до их наступления у этих больных. Исследования у больных раком предстательной железы не показали пользы от применения клодроната.

Наиболее интересным являются результаты исследований по предупреждению развития метастазов в костях у больных ранним раком молочной железы, а также у больных с внекостными метастазами. 

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М.. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ // Вестник РОНЦ. 2006. № 2, том 19, приложение 1. С. 57.
2. Urwin G.H. et al. Treatment of the hypercalcemia of malignancy with intravenous Clodronate // Bone. 1987; Vol. 8: 43-5.
3. O'Rourke N.P. et al. Effective treatment of malignant hypercalcemia with single intravenous infusion of Clodronate // British Journal of Cancer. 1993; 67, 560-563.
4. Paterson A.H.G. et al. Double-blind controlled trial of oral Clodronate in patient with bone metastases from breast cancer // Journal of Clinical Oncology. 1993. 11. 59-65.
5. Kristensen B., Ejlersen B., Groenvold M., Hein S., Loft H., Mouridsen H.T. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study // J Intern Med. 1999 Jul; 246 (1): c. 67-74.
6. Tubiana-Hulin M., Beuzeboc P., Mauriac L., Barbet N., Frenay M., Monnier A., Pion J.M., Switers O., Misset J.L., Assadourian S., Bessa E. Double-blinded controlled study comparing Clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases // Bull Cancer. 2001 Jul; 88 (7): 701-7.
7. Pavlakis N. et al. Bisphosphonates for breast cancer // Cochrane Database Syst Rev. 2005.
8. Kanis J.A. et al. Clodronate decrease the frequency of skeletal metastases in woman with breast cancer // Bone. 1996; №6, Vol. 19, 663-667.
9. Diel I.J. et al. Adjuvant oral Clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow – a long-term follow-up // Annals of Oncology. 2008; 19: 2007-2011.
10. Powles T.J. et al. Oral Bisphosphonates as Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer Clin // Cancer Res. 2006 October 15; 12(20 Suppl): 6301.
11. Saarto T., Vehmanen L., Blomqvist C. and Elomaa I. Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients // Journal of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004 July 15 Supplement. № 14. Vol. 22: 527.
12. Jones G.R., Lehtinen T., Riphagen F.E. and Von Roemeling R. Adverse event (AE) reporting of oral clodronate with emphasis on osteonecrosis of the jaw // Journal of Clinical Oncology. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. 2005 June 1 Supplement. № 16. Vol. 23: 799.
13. Ernst D.S., Tannock I.F., Winquist E.W., Venner P.M., Reyno L., Moore M.J., Chi K., Ding K., Elliott C., Parulekar W. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone (prednisone and clodronate versus mitoxantrone prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain // J Clin Oncol. 2003 Sep 1; 21 (17): 3335-42.
14. Dearnaley D.P., Sydes M.R., Mason M.D., Stott M., Powell C.S., Robinson A.C.R., Thompson P.M., Moffat L.E., Naylor S.L., Parmar B. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Oral Sodium Clodronate for Metastatic Prostate Cancer (MRC PR05 Trial) // Journal of the National Cancer Institute. 2003. September. № 17. Vol. 95.
15. Mason M.D., Syd1 M.R., Glaholm J., Langley R.E., Huddart R.A., Sokal M., Stott M., Robinson A.C., James N.D., Parmar B., Dearnaley D.P. Oral Sodium Clodronate for Nonmetastatic Prostate Cancer – Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial: Medical Research Council. PR04 (ISRCTN61384873) // Journal of the National Cancer Institute. 2007. May 16. Issue 10. Vol. 99.
16. Lahtinen R., Laakso M., Palva I., Virkkunen P., Elomaa I. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group // Lancet. 1992 Oct 31; 340 (8827): 1049-52.
17. McCloskey E.V., Dunn J.A., Kanis J.A., MacLennan I.C., Drayson M.T. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma // Br J Haematol. 2001. Jun. 113 (4): 1035-43.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Бонефос® –

*Ваша защита
в Ваших руках*



Бонефос – это...

- *Мощное средство для профилактики скелетных осложнений и борьбы с метастазами в кости*
- *Отличная переносимость и безопасность*
- *Простота использования пероральной формы*

Бонефос® (Vopelos®) Международное непатентованное название: Клодроновая кислота (clodronic acid). **Лекарственные формы:** Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения. 1 мл концентрата содержит 60,0 мг динатрия клодроната безводного (в виде динатрия клодроната тетрагидрата). **Таблетки.** 1 таблетка содержит 800,0 мг динатриевой соли клодроната безводного (в виде динатрия клодроната тетрагидрата). **Капсулы.** 1 капсула содержит 400,0 мг динатрия клодроната безводного (в виде динатрия клодроната тетрагидрата). **Показания:** Остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости и миеломная болезнь (множественная миелома). Профилактика развития костных метастазов первичного рака молочной железы. Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к клодроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата. Беременность и период кормления грудью. Сопутствующая терапия другими бисфосфонатами. Бонефос не следует назначать детям в связи с отсутствием клинического опыта. **Применение с осторожностью:** В связи с тем, что клодронат выводится преимущественно почками, следует соблюдать осторожность при назначении клодроната пациентам с почечной недостаточностью. Наиболее часто встречающиеся побочные реакции: тошнота, рвота, диарея. **Регистрационные удостоверения:** раствор для внутривенного введения – П №014659/03 от 14.05.2009; Капсулы – П №014659/02 от 14.05.2009; Таблетки П №014659/01 от 14.05.2009. Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

ЗАО «Байер»

Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2
тел.: (495) 231-1200

www.bayerscheringpharma.ru


Бонефос®
К Л О Д Р О Н А Т

Ваша защита в Ваших руках