



М Е Д И Ц И Н С К И Й Ж У Р Н А Л

ФАРМАТЕКА

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

ОНКОЛОГИЯ

18 [172]
2008



**ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРИМЕНЕНИЯ
ЗОЛЕДРОНОВОЙ
КИСЛОТЫ ДЛЯ
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ
И ЛЕЧЕНИЯ КОСТНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ
С МНОЖЕСТВЕННОЙ
МИЕЛОМОЙ**

С О В Р Е М Е Н Н А Я Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я Д Л Я В Р А Ч Е Й

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ КОСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМой

Н.В. Скворцова, Т.И. Поспелова, С.Ю. Ковальчук,
В.А. Фрадкин, С.К. Куржукова
ГОУ ВПО НГМУ, Новосибирск
Городской гематологический центр, Новосибирск

Представлены результаты исследования с участием 30 больных множественной миеломой (ММ), у которых оценивалась эффективность препарата золедроновой кислоты (Резорба) в качестве средства предупреждения и/или снижения частоты развития скелетных осложнений. Показано, что Резорба обеспечивает эффективную защиту костной ткани, быстро купирует оссалгический синдром, задерживает время появления новых костных очагов деструкции, подавляет прогрессирование деструктивного процесса в костях скелета, сокращает частоту патологических переломов, способствует регенерации костной ткани и консолидации патологических переломов, быстро нормализует содержание кальция и фосфора в сыворотке крови и улучшает качество жизни больных.

Введение

Разрушение и образование кости – два процесса, которые проходят в скелете одновременно и имеют циклический характер. В норме скорость резорбции приблизительно равна скорости образования нового матрикса, а полное обновление костной ткани у человека происходит в среднем каждые 10 лет и включает несколько последовательных этапов (табл. 1).

Функционирование костной системы осуществляется при участии остеобластов – клеток мезенхимального происхождения, формирующих кость, и остеокластов, образующихся из стволовых гемопоэтических клеток и осуществляющих резорбцию кости [1].

При метастатическом поражении костей скелета описанный баланс между разрушением и воссозданием костной структуры нарушается. При помощи различных биологически активных веществ опухолевые клетки способны увеличивать число и активность остеокластов, что приводит к

ускоренному разрушению костной структуры [2].

Одним из заболеваний, сопровождающихся повышенной резорбцией костной ткани, является множественная миелома (ММ), частота которой составляет 1 % среди всех онкологических заболеваний и немногим более 10 % среди гемобластозов. Согласно определению, ММ – это злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина (М-градиента) в сыворотке крови и/или моче и остеолитическими поражениями костей [4, 12].

К основным проявлениям ММ относятся поражение костей и осложнения, связанные с остеодеструктивным процессом (боли в костях, спонтанные переломы, компрессия спинного мозга, гиперкальциемия). В основе этих симптомов лежит усиление резорбции костной ткани, обусловленное повы-

шением активности остеокластов в сочетании с нарушением ремоделирования костей и остеопенией. Повышенная активность остеокластов индуцируется рядом цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α и др.), продуцируемых как плазматическими, так и стромальными клетками костного мозга [3, 4, 11].

Успех лечения ММ зависит не только от выбора противоопухолевой терапии, но и от эффективности лечения многочисленных осложнений. Благодаря достижениям в противоопухолевой терапии, внедрению новых медицинских технологий в последнее время удалось увеличить продолжительность жизни больных ММ с 17 месяцев до 4–5 лет. Однако заболевание не всегда является излечимым, в связи с чем становится важным использование лекарственных средств, улучшающих качество жизни больных и предотвращающих костные осложнения или оказывающих на них лечебное действие. Значительные успехи в этом отно-

Таблица 1. Этапы ремоделирования кости

Этап	Характеристика
Резорбция	Стимуляция предшественниками остеобластов размножения и активации остеокластов, разрушающих минеральный каркас кости с возникновением эрозивного дефекта
Инверсия	Подготовка мононуклеарными клетками поверхности кости для работы новых остеобластов, восстанавливающих структуру кости
Восстановление	Синтез остеобластами органического матрикса кости для восстановления дефекта костной ткани
Состояние покоя	Распластанные по поверхности кости покровные клетки находятся в состоянии покоя, которое сменяется периодом незначительной клеточной активности, длящимся до нового цикла ремоделирования

шении достигнута благодаря внедрению в широкую клиническую практику бисфосфонатов [3, 14].

Бисфосфонаты – новый класс синтетических препаратов, которые являются аналогами естественных пирофосфатов. Хотя механизм действия различных бисфосфонатов различается, все они в конечном итоге приводят к замедлению образования кристаллов гидроксиапатита, подавлению активности остеокластов и поддержанию их апоптоза с уменьшением опосредованной ими резорбции костной ткани. *In vitro* бисфосфонаты тормозят преципитацию фосфата кальция, блокируют его трансформацию в гидроксиапатит, задерживают агрегацию кристаллов гидроксиапатита в более крупные кристаллы и замедляют их растворение [4, 5].

Лечение бисфосфонатами в настоящее время введено в стандартную программу ведения больных ММ. Как показано в клинических исследованиях Saago T. и соавт. [13], использование бисфосфонатов для внутривенного введения удлиняет время до развития костных осложнений, таких как переломы костей, компрессионные переломы позвонков, компрессии спинного мозга, влекущих за собой необходимость хирургического и лучевого лечения. Кроме того, отмечено снижение частоты развития гиперкальциемии, уменьшение болей в костях.

Одним из представителей данного класса препаратов является золедроновая кислота, которая избирательно действует на костную ткань. Этот лекарственный агент подавляет активность остеокластов, не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства костной ткани. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани, однако точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. *In vitro* установлено, что золедроновая кислота, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз, оказывает непосредственное противоопухолевое действие на клетки миеломы и рака молочной железы, уменьшая риск их метастазирования. Ингибирование остеокластной резорбции костной ткани, изменяющее микроокружение костного мозга, тормозит рост опухолевых клеток [6, 7]. При гиперкальциемии, вызванной опухолью, золедроновая кислота снижает концентрацию кальция в сыворотке крови, препятствуя развитию связанных с ней осложнений. Среди побочных эффектов золедроновой кислоты описаны гриппоподобный синдром, диспепсия, лихорадка, генерализованные боли в костях, незначительная гипокальциемия, почечная

недостаточность, повышение уровня креатинина. Однако данные побочные эффекты встречаются нечасто и в большинстве своем имеют малую или умеренную степень тяжести [8, 9].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности использования препарата золедроновой кислоты (Резорба, ЗАО “Фарм-Синтез”) для предупреждения и/или снижения частоты развития скелетных осложнений у больных ММ.

Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов с ММ в возрасте от 38 до 76 лет, наблюдавшихся в Городском гематологическом центре Новосибирска в 2008 г. Средний возраст больных составил 65 ± 2,5 года. Женщин было 21 (70 %), мужчин – 9 (30 %). У большинства больных – 21 (70 %) человек на момент исследования – установлена IIIA стадия опухолевого процесса, IIA стадия заболевания диагностирована у 9 (30 %) больных. Согласно иммунологической классификации, у большинства пациентов определялась миелома G (73,3 %), у 2 (6,6 %) больных – миелома Бенс–Джонса, у 6 (20,1 %) – миелома А.

Впервые диагностированная ММ зарегистрирована у 18 (60 %) пациентов, стабилизация процесса в виде отсутствия новых очагов остеодеструкций при уменьшении М-градиента сыворотки и мочи менее чем на 25 % от исходных значений определялась у 7 (23,3 %) больных, частичная ремиссия наблюдалась у 2 (6,6 %) пациентов. Под частичной ремиссией понималось снижение уровня М-градиента в сыворотке более чем на 50 %, снижение суточной экскреции М-градиента с мочой более чем на 90 % и отсутствие увеличения размера или количества очагов литических поражений костей. У 3 (10,1 %) пациентов регистрировалось прогрессирование заболевания с нарастанием остеодеструктивного процесса (табл. 2).

Все пациенты на момент включения в исследование получали курсы полихимиотерапии (MPV: мелфалан, винкристин, преднизолон; М-2: мелфалан, винкристин, циклофосфан, ломустин, преднизолон; МР: мелфалан,

преднизолон), а также терапию бортезомибом в монорежиме или в комбинации с дексаметазоном либо МР (табл. 2).

Методом случайных выборок пациенты были разделены на две группы. Больным первой группы (20 человек) на фоне стандартной химиотерапии вводили золедроновую кислоту (Резорбу) каждые 4 недели в дозе 4 мг внутривенно капельно в течение 15 минут. Дополнительно к терапии перорально назначали препараты кальция в дозе 500 мг в сутки с витамином D в дозе 400 МЕ в сутки.

Группу сравнения составили 10 пациентов, сопоставимых по возрасту и получавших аналогичное лечение без сопроводительной терапии бисфосфонатами.

Больные были обследованы до лечения и после проведения 6–8 курсов терапии. Обязательный комплекс обследования включал сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, оценку общего статуса больного (по ВОЗ), а также степень выраженности болевого синдрома (по шкале болевого синдрома, где 0 баллов – анальгетики не требуются, 1 балл – ненаркотические анальгетики требуются, но не каждый день, 2 балла – ненаркотические анальгетики требуются ежедневно).

С помощью стандартных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования у больных проведены клинический и биохимический анализы крови с обязательным исследованием уровня креатинина, мочевины, кальция и фосфора, общий анализ мочи. Проводилась рентгенография всех плоских костей (череп, таз, грудина, ключицы, ребра, лопатки), всех отделов позвоночника, проксимальных отделов плечевых и бедренных костей. Исследования других костей выполнялись по клиническим показаниям.

Статистическую обработку результатов проводили с вычислением среднего арифметического (M) и ошибки среднего (m). Так как абсолютные частоты более 20 % признаков в сравниваемых группах не превышали 5, достоверность различий (p) рассчитывали с использованием точного критерия Фишера. Различия считались достоверно значимыми при p < 0,05. Оценка

эффективности препарата проведена после 6–8 циклов терапии. Из 20 больных, получавших Резорбу, 8 курсов проведено у 12 (60 %) человек, у 8 (40 %) пациентов срок наблюдения составил менее 8 месяцев.

Клиническую эффективность терапии оценивали по следующим показателям: стабилизация остеодеструктивного процесса (отсутствие новых остеолитических очагов по данным рентгенологического исследования костей), репарация остеолитических очагов (по данным рентгенологического исследования костей), изменение выраженности болевого синдрома (в баллах), изменение качества жизни больных.

Результаты

По данным рентгенологического исследования у большинства пациентов обеих групп до начала терапии выявлены множественные очаги деструкции костной ткани: у 18 (90 %) в исследуемой группе и 8 (80 %) в группе сравнения. Костные осложнения в виде патологических переломов и компрессионных переломов тел позвонков отмечены у 12 (60 %) и 5 (50 %) пациентов соответственно (табл. 3).

Гиперкальциемия и гиперфосфатемия по данным биохимического ис-

следования крови наблюдались у 30 % пациентов обеих групп (у шестерых из исследуемой группы и у троих из группы сравнения).

При поступлении больные обеих групп жаловались на боли в позвоночнике, ребрах, лопатках, ключицах, тазовых костях; у 5 человек отмечены боли в трубчатых костях (бедренных и плечевых, костях предплечья). Согласно шкале боли, на момент включения в исследование ежедневное введение ненаркотических анальгетиков требовалось 3 (15 %) больным исследуемой группы и 2 (20 %) пациентам из группы сравнения, периодически ненаркотические анальгетики принимали 9 пациентов (6 и 3 соответственно). У 16 больных болевой синдром, требующий приема ненаркотических анальгетиков, отсутствовал (у 11 из исследуемой группы и 5 из группы сравнения).

Согласно критериям шкалы ВОЗ, до начала терапии статус активности пациентов, соответствующий группе 0–1 баллов, регистрировался у 16 человек (у 11 из исследуемой группы и 5 из группы сравнения), у 14 пациентов статус активности соответствовал 2–3 баллам (9 и 5 человек соответственно).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ММ

Оцениваемые показатели	Частота встречаемости в исследуемой группе, n = 20		Частота встречаемости в группе сравнения, n = 10	
	абс.	%	абс.	%
Пол:				
- мужчины	5	25	4	40
- женщины	15	75	6	60
Стадии опухолевого процесса:				
- IIA	4	20	5	50
- IIIA	16	80	5	50
Иммунологические варианты ММ:				
- миелома G	16	80	6	60
- миелома Бенс–Джонса	2	10	0	0
- миелома А	2	10	4	40
Первичные пациенты с ММ	14	70	5	50
Стабилизация процесса	3	15	3	30
Частичная ремиссия	0	0	2	20
Прогрессирование заболевания	3	15	0	0
Режимы терапии:				
- полихимиотерапия (М-2, МР, МРV)	10	50	5	50
- монотерапия бортезомибом	5	25	3	30
- комбинации бортезомиба с дексаметазоном или МР	5	25	2	20

Таблица 3. Частота и структура выявленных изменений у больных ММ до начала терапии Резорбой

Оцениваемые показатели	Первая группа (основная), n = 20		Вторая группа (сравнения), n = 10	
	абс.	%	абс.	%
Очаги деструкций в костях	18	90	8	80
Костные осложнения (компрессионные, патологические переломы)	12	60	5	50
Гиперкальциемия	6	30	3	30
Гиперфосфатемия	6	30	3	30
Активность пациентов по шкале ВОЗ:				
- 0–1 балл	11	55	5	50
- 2–3 балла	9	45	5	50
Регистрация болей по шкале ВОЗ:				
- 0 баллов	11	55	5	50
- 1 балл	6	30	3	30
- 2 балла	3	15	2	20

Таблица 4. Динамика исследуемых показателей у пациентов с ММ на фоне терапии Резорбой

Оцениваемые показатели	Первая группа (основная), n = 20		Вторая группа (сравнения), n = 10		P
	абс.	%	абс.	%	
Стабилизация деструкций в костях	18	90	7	70	p < 0,05
Репарация костных осложнений	11	55	3	30	p < 0,05
Скелетные осложнения	1	5	2	20	p < 0,05

Таблица 5. Частота и структура нежелательных эффектов на фоне терапии Резорбой у больных множественной миеломой

Нежелательные эффекты	Частота (%), n=20
Лихорадка	6 (30)
Гриппоподобный синдром	4 (20)
Гипокальциемия	3 (15)
Боли в костях	2 (10)
Генерализованные боли	1 (5)

После окончания 6–8 циклов терапии стабилизация остеодеструктивного процесса по данным рентгенографии костей наблюдалась в 90 % случаев у пациентов исследуемой группы (у 18 из 20 больных) по сравнению с 70 % группы сравнения (у 7 из 10 пациентов; $p < 0,05$) (табл. 4).

Появление репарации в очагах остеолита также отмечалось значительно чаще у пациентов, получавших Резорбу, по сравнению с группой сравнения: 55 против 30 % ($p < 0,05$) (табл. 4).

Частота скелетных осложнений, связанных с прогрессированием опухолевого процесса (компрессионные переломы тел поясничных и грудных позвонков), также была достоверно ниже в группе пациентов, получавших Резорбу, по сравнению с группой сравнения. Так, усиление остеолитического процесса зарегистрирован у 1 из 20 больных исследуемой группы (патологический перелом ключицы) и у 2 из 10 пациентов группы сравнения (компрессионные переломы тел позвонков).

Вместе с тем следует отметить, что из троих пациентов, включенных в исследование в фазе прогрессирования заболевания и получавших терапию золедроновой кислотой (Резорбой), у двоих к концу лечения достигнута стабилизация остеодеструктивного процесса и отсутствовали костные осложнения.

Спустя 8 месяцев от начала терапии больные, получавшие Резорбу, отмечали значительно менее интенсивные боли,

им требовалось меньшее количество болеутоляющих средств, чем пациентам группы сравнения. Так, уменьшение болевого синдрома большинство пациентов исследуемой группы наблюдали уже после первой инфузии золедроновой кислоты. Полное купирование болевого синдрома достигнуто уже после 2-го введения препарата, а потребность в периодическом применении анальгетиков сохранялась только у 3 (15 %) пациентов, получавших Резорбу. При этом улучшилось качество их жизни, им не требовался посторонний уход в отличие от пациентов группы сравнения, в которой потребность в приеме анальгетиков сохранялась у 30 % больных, т. е. была в 2 раза выше ($p < 0,05$) и указанные лица нуждались в постороннем уходе.

При исследовании концентраций кальция и фосфора в сыворотке крови в динамике снижение данных показателей отмечено у 20 (100 %) пациентов исследуемой группы и у 7 из 10 (70 %) больных группы сравнения.

Следует отметить, что концентрация гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов во время лечения Резорбой оставались неизменными и составляли в среднем: гемоглобин – $108 \pm 5,3$ г/л, эритроциты – $4,3 \pm 0,15 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $4,5 \pm 0,4 \times 10^9$ /л.

Отрицательного влияния на функциональное состояние почек золедроновая кислота (Резорба) не оказывала, все показатели функцио-

нальной активности почек соответствовали норме.

Нежелательные явления на введение Резорбы отмечены у 30 % (у 6 из 20) больных. Наиболее часто встречались лихорадка и гриппоподобный синдром, которые быстро купировались введением литической смеси (у 6 и 4 пациентов соответственно); бессимптомная гипокальциемия отмечена у 3 (15 %) больных, слабые боли в костях, которые появлялись в день введения препарата, и генерализованные боли на следующий день зарегистрированы у 2 (10 %) и 1 (5 %) пациента соответственно (табл. 5). Однако все эти симптомы соответствовали легкой степени тяжести, легко купировались и не требовали отмены препарата.

Заключение

Проведенные исследования показали, что Резорба (золедроновая кислота) является эффективным и безопасным препаратом из группы бисфосфонатов, занимающим важное место в сопроводительной терапии больных ММ. Применение данного препарата обеспечивает эффективную защиту костной ткани, быстро купирует оссалгический синдром, отсрочивает появление новых костных очагов деструкции, подавляет прогрессирование деструктивного процесса в костях скелета, сокращает частоту патологических переломов, способствует регенерации костной ткани и консолидации патологических переломов, быстро нормализует содержание кальция и фосфора в сыворотке крови и улучшает качество жизни больных. Накопленный к настоящему времени опыт использования золедроновой кислоты (Резорбы) при ММ позволяет рассматривать ее как стандартную сопроводительную терапию всем больным с поражениями костей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lipton A. Aredia: the once-monthly infusion for the treatment of bone metastases. *Curr Opin Oncol* 2004;10(Suppl. 1):1–5.
 2. Орлова Р.В. Бисфосфонаты в системе паллиативного лечения костных метастазов. *Материалы VII Российского онкологического конгресса. М., 2003. С. 125–30.*
 3. Croucher PJ, Shipman CM, Vanderkerker K.

Hematology J 2003;4(Suppl. 1):S.9.
 4. Laitinen K, Patronen A, Harju et al. Timing of blood intake has a marked effect on the bioavailability of clodronate. *Bone* 2000;27(2):293–96.
 5. Diel I, Solomayer E, Gollan C, et al. bisphosphonates in the reduction of metastases in breast cancer—results of the extended follow-up of the first study population. *ASCO* 2000, abstr. 314. 82a.

6. Fleisch H. Bisphosphonates. *Pharmacology and use in the treatment of tumor-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. Drugs* 2005;42(6):919–44.
 7. Nubiana-Hullin M, Beuzebec P, Mauriac L, et al. Double blinded controlled study comparing clodronate vs placebo in patients with breast cancer bone metastases. *Bull Cancer* 2004;88:701–07.

8. Atula S, Powles T, Paterson A, et al. Extended safety profile of oral clodronate after long-term use in primary breast cancer patients. *Drug Saf* 2003;26:661–71.
 9. Ali SM, Esteve FJ, Hortobagyi G, et al. Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;19:3434–37.
 10. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal related events in

patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191–200.
 11. Takahashi R, Shimazaki C, Onodera R, et al. A newly developed bisphosphonate, YM529, is a potent apoptosis inducer of human myeloma cells. *Leuk Res* 2001;25:77–83.
 12. Powles T, Paterson S, Kanis JA, et al. Randomized, placebo controlled trial of zoledronic acid in patients with primary operable breast cancer. *J Clin*

Oncol 2002;20(15):3219–24.
 13. Saarto T, Vehmanen L, Virkkunen P, et al. Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Acta Oncol* 2004;43(7):60–66.
 14. Durie BGM, Kyle R, Belch A, et al. Initial Recommendations International Myeloma Working Group. A Publication of International Myeloma Foundation 2003.



РЕЗОРБА

ОСТЕОЛИТИЧЕСКИЕ, ОСТЕОБЛАСТИЧЕСКИЕ И СМЕШАННЫЕ КОСТНЫЕ МЕТАСТАЗЫ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ
ОСТЕОЛИТИЧЕСКИЕ ОЧАГИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ
ГИПЕРКАЛЬЦЕМИЯ, ВЫЗВАННАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛЮЮ

