

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Ю. Абашин

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о клинической значимости золедроновой кислоты в лечении рака молочной железы.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. Описаны возможные механизмы участия золедроновой кислоты в лечении остеопороза у пациенток, страдающих раком молочной железы, в том числе и при метастатическом поражении костной ткани.

Заключение. Приведенная доказательная база позволяет рассматривать золедроновую кислоту как один из самых эффективных остеомодифицирующих препаратов.

Ключевые слова: рак молочной железы, остеопороз, метастазы в костях, золедроновая кислота.

CLINICAL RELEVANCE OF ZOLEDRONIC ACID IN BREAST CANCER

S.Yu. Abashin

Federal State Budgetary Institution Dmitry Rogachev Federal Scientific Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to perform a systematic analysis of the data available in current literature on clinical relevance of zoledronic acid in the treatment of breast cancer.

Materials and Methods. The review comprises the data from foreign and Russian academic articles found in Pubmed on the subject which have been published over the past 10 years.

Results. The article describes possible mechanisms of participation of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis in patients with breast cancer including those with bone metastasis.

Conclusion. The evidence base submitted in the article allows to consider zoledronic acid as one of the most efficient bone-modifying agent.

Key words: breast cancer, osteoporosis, bone metastases, zoledronic acid.

Костная система наиболее часто поражается метастазами при опухолях различной локализации и, в частности, при раке молочной железы (РМЖ). По данным мировой литературы, метастазы в костях при РМЖ выявляются у 70–80% больных с распространенными формами заболевания, при этом наиболее часто поражаются поясничные (59%) и грудные (57%) отделы позвоночника, кости таза (49%) и ребра. Не более чем у 20% больных костные метастазы являются единственным проявлением заболевания. Лежащие в основе поражения костной ткани клетками РМЖ механизмы — сложные, вовлекающие в процесс как патофизиологические свойства самой опухоли, так и биологические особенности костной системы.

Лечение больных РМЖ с костными метастазами представляет непростую задачу для онкологов в связи с целым рядом клинических проявлений. Однако следует признать, что в последние десятилетия наметились заметные успехи в улучшении эффективности терапии данной категории больных.

Золедроновая кислота является ингибитором костной резорбции, относится к бисфосфонатам третьего поколения, которые обладают избирательным воздействием на костную ткань. В отличие от других бисфосфонатов в молекуле золедроновой кислоты содержится два атома азота, что делает препарат активным не только в отношении зон дефектов в костях, вызванных метастазами, но и действующим против самих опухолевых клеток. Золедроновая кислота

избирательно действует на костные метастазы: проникая в костную ткань, концентрируется вокруг остеокластов и в лакунах резорбции, задерживает созревание и миграцию остеокластов, вызывает их апоптоз, снижает секрецию лизосомальных ферментов, кроме Р450, что приводит к нарушению адгезии опухолевых клеток в кости и прекращению опухолевой резорбции костной ткани. Золедроновая кислота обладает способностью угнетать новообразование сосудов в опухоли, оказывая антиангиогенный эффект, и способна вызывать апоптоз опухолевых клеток. Она подавляет активность остеокластов, не оказывая при этом нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства костной ткани. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. Ингибирование остеокластной резорбции костной ткани, изменяющее микросреду костного мозга, приводит к снижению роста опухолевых клеток.

Одним из метаболических осложнений течения заболевания у больных раком молочной железы является гиперкальциемия, которая встречается более чем у 20% пациенток. В клинической практике под «гиперкальциемией» понимают концентрацию кальция в крови, превышающую верхнюю границу нормы — 2,6 ммоль/л. В зависимости от клинической значимости выделяют три степени гиперкальциемии: легкая — уровень кальция 2,6–3,0 ммоль/л, средняя — уровень кальция 3,0–3,38 ммоль/л и высокая — уровень кальция выше 3,38 ммоль/л. Клинические симптомы гиперкальциемии, коррелирующие с уровнем кальция в крови, включают сухость во рту, жажду, полиурию, запор, тошноту, рвоту, а в тяжелых случаях — почечную недостаточность и потерю сознания.

Золедроновая кислота при гиперкальциемии, вызванной злокачественной опухолью, снижает концентрацию Ca^{2+} в сыворотке крови и усиливает его выведение с мочой. После введения золедроновой кислоты уровень кальция у 88% больных нормализуется к 10-му дню, среднее время до нормализации кальция — 4 дня. Среднее время до повторного подъема уровня кальция в сыворотке крови составляет 30–40 дней. У пациенток с гиперкальциемией 2–3 степени тяжести и клинико-

лабораторными признаками дегидратации лечение следует начинать с интенсивной инфузионной терапии: внутривенное введение растворов кристаллоидов под контролем общего состояния пациентки, диуреза, уровня электролитов в сыворотке крови. После введения золедроновой кислоты в течение первых 4-х суток может наблюдаться транзиторное снижение уровня кальция в сыворотке крови. Для профилактики гипокальциемии могут быть назначены препараты кальция (500–1000 мг в сутки) и витамин D (400 IU в сутки). Повторное введение препарата показано в случае ухудшения состояния после отчетливого эффекта (т.е. достижения концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови 2,7 ммоль/л и ниже) или в случае рефрактерности к первому введению. Повторно вводится в дозе 8 мг в течение 15 минут. Интервал между первым и повторным введением должен быть не менее 1 недели для оценки эффекта. Достигнутый эффект снижения Ca^{2+} в крови сохраняется в течение 30 дней после введения 4 мг и в течение 40 дней после введения 8 мг.

Кости являются частым местом метастазирования рака молочной железы. Появление метастазов в кости сопровождается нарушением минерального обмена и структуры кости. Костные метастазы клинически могут проявляться болью, гиперкальциемией, патологическими переломами и сдавлением спинного мозга — осложнениями, связанными со скелетом (skeletal related events (SRE)), приводящими к ухудшению качества жизни пациенток. Наиболее часто для диагностики костных изменений используют радиоизотопное сканирование скелета. Однако для выявления ранних стадий бессимптомных метастазов этот метод является недостаточно точным. Так, ложно-положительные результаты исследования могут отмечаться при дегенеративных и травматических повреждениях костной системы. Позитронно-эмиссионная томография в комбинации с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) является более информативным методом диагностики поражения костей скелета. При сравнении ПЭТ/КТ и традиционной остеосцинтиграфии установлено, что чувствительность методов составила 96 и 66% соответственно.

На возникновение болей у пациенток с метастазами в костях влияет рост опухоли, нестабильность скелета, образование микропереломов и патологических переломов, химическая стимуляция болевых рецепторов цитокинами, высвобождающимися из опухолевых клеток. Боль, вызванная метастатическим поражением костей, может значительно ограничивать функции различных органов.

Применение остеомодифицирующих агентов, к которым относятся и бисфосфонаты, у пациенток с метастазами в костях злокачественных опухолей на современном этапе развития клинической онкологии является стандартом терапии. Остеомодифицирующие агенты должны применяться только при наличии костных метастазов (остеолитических, остеобластических или смешанных), подтвержденных данными комплексного обследования: остеосцинтиграфии, рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии или ПЭТ/КТ. Остеомодифицирующие агенты включаются в программу терапии сразу же после выявления метастазов в костях, даже при отсутствии клинических симптомов.

Золедроновая кислота является наиболее активным бисфосфонатом. Ее раствор не следует смешивать или вводить одновременно с любыми другими лекарственными препаратами. Для введения раствора препарата всегда следует использовать отдельную систему для инфузий и осуществлять с помощью клапанной инфузионной системы, обеспечивающей постоянную скорость инфузии в течение не менее 15 минут. Препарат вводится по 4 мг в 100 мл раствора для инфузий, не содержащего кальция. Не рекомендуется применение, в частности, раствора Рингера для приготовления инфузионного раствора, целесообразно использование раствора NaCl или 5%-ного раствора декстрозы. Интервалы между введениями — 3–4 недели. После 9–12 месяцев ежемесячного применения золедроновой кислоты в дозе 4 мг дальнейшее назначение возможно 1 раз в 3 месяца в прежней дозе 4 мг.

При клиренсе креатинина > 60 мл/мин доза, время инфузии, интервал между введениями золедроновой кислоты не изменяются. Введение золедроновой кислоты при клиренсе креатинина ≥ 30 и < 60 мл/мин требует редукции дозы препарата. Перед каждым введением золедроно-

вой кислоты необходим контроль уровня креатинина. При клиренсе креатинина ≤ 30 мл/мин введение золедроновой кислоты не проводится. Не требуется коррекции режима дозирования у пациенток со слабой или умеренной почечной недостаточностью. Пациентками с нарушениями функции печени не требуется коррекции дозы препарата.

Поскольку биодоступность, распределение и выведение имеют сходный характер у больных пожилого возраста и более молодых пациенток, пожилым пациенткам в возрасте 65 лет и старше не требуется коррекции дозы препарата.

Перед инфузией золедроновой кислоты следует убедиться в адекватной гидратации пациенток. Это особенно важно для пациенток, получающих терапию диуретиками. При необходимости рекомендуется введение физиологического раствора NaCl перед инфузией, параллельно с ней или после нее. Следует избегать гипергидратации пациента из-за риска возникновения нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Применение золедроновой кислоты, как и других бисфосфонатов, требует регулярного контроля уровня кальция, фосфата, магния и гематокрита/гемоглобина и их коррекции в случае необходимости.

Применение золедроновой кислоты с целью купирования болевого синдрома должно начинаться как можно раньше и может сочетаться с одновременным применением нестероидных противовоспалительных препаратов, наркотических и ненаркотических анальгетиков, кортикостероидов.

С целью профилактики гипокальциемии и поддержания минеральной плотности кости на фоне терапии золедроновой кислотой рекомендуется назначать кальций 500 мг в сутки и витамин D 400 МЕ в сутки.

Биохимические маркеры костного метаболизма не используются в повседневной клинической практике для мониторинга эффективности лечения.

Основой успешного лечения метастазов в костях является эффективная противоопухолевая лекарственная терапия (химио-, гормоно- или таргетная) в комбинации с хирургическими и/или лучевыми методами. Остеомодифицирующие агенты являются средством поддерживающей

терапии и должны назначаться в дополнение к основному противоопухолевому лечению. Остеонекроз нижней челюсти — серьезное побочное явление, которое во многом связано с терапией остеомодифицирующими агентами. Факторами риска являются злокачественные новообразования, химиотерапия, применение глюкокортикостероидов, недостаточная гигиена полости рта.

Всем пациентам перед началом лечения бисфосфонатами проводится санация ротовой полости. На фоне лечения бисфосфонатами пациенты должны соблюдать правила гигиены ротовой полости, избегать инвазивных стоматологических процедур.

Бисфосфонаты и аминокликозиды оказывают однонаправленное влияние на концентрацию Ca^{2+} в сыворотке крови, поэтому при их одновременном назначении повышается риск развития гипокальциемии и гипомагниемии.

Лечение золедроновой кислотой больных раком молочной железы с метастазами в костях проводится до появления клинически значимых осложнений или существенного ухудшения состояния пациентки вследствие прогрессирования болезни. Прогрессирование метастатического процесса в костях не является показанием к отмене остеомодифицирующих агентов.

Современные достижения клинической онкологии позволяют рассматривать рак молочной железы не как фатальное заболевание, а как хроническое, которое требует мониторинга и коррекции возможных возникающих проблем у пациенток. Одной из таких проблем является остеопороз. При злокачественных новообразованиях нередко развиваются нарушения минерального обмена и структуры костной ткани.

Остеопороз у больных со злокачественными новообразованиями характеризуется снижением плотности костной ткани и может развиваться и как результат возрастной перестройки, и как результат воздействия на кость биологически активных веществ, вырабатываемых опухолью. У онкологических больных риск развития остеопороза выше, чем в общей популяции, поскольку факторами риска развития остеопороза являются не только сопутствующие заболевания (диабет, бронхиальная астма, анемия, др.) и образ жизни (курение), но и специфические вещества, вырабатываемые опухолью, а также

противоопухолевое лечение (системная химиотерапия, лучевая терапия, андрогенная или эстрогенная депривация), сопутствующая терапия (длительный прием глюкокортикоидов).

Получены убедительные доказательства эффективности золедроновой кислоты в терапии постменопаузального остеопороза. В различных исследованиях у женщин с постменопаузальным остеопорозом применение золедроновой кислоты 1 раз в год снижал риск возникновения новых переломов позвонков, подтвержденных рентгеновской морфометрией, в течение 36 месяцев на 70% по сравнению с плацебо, а риск возникновения переломов бедра — на 41%. В клиническом исследовании у больных с остеопорозом, перенесших перелом шейки бедра, применение золедроновой кислоты значительно снизило риск развития повторных переломов по сравнению с плацебо на 35% ($p = 0,0012$). Кроме этого, препарат превосходил плацебо в увеличении или сохранении общей минеральной плотности бедренной кости ($p < 0,0001$) и значительно улучшал в целом состояние здоровья пациенток по сравнению с плацебо.

Согласно результатам отечественного модельного клинико-экономического исследования, золедроновая кислота является более экономически оправданным препаратом для лечения больных с постменопаузальным остеопорозом по сравнению с другими эффективными антирезорбтивными препаратами, поскольку имеет показатель «затраты/эффективность» меньше, чем алендронат, ибандронат, стронция ранелат в пересчете на 100 больных. Дополнительные затраты, возникающие при использовании пероральных бисфосфонатов (алендроновая кислота, ибандоновая кислота), вследствие генерируемых ими нежелательных побочных эффектов со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки удорожают лечение в сравнении с золедроновой кислотой.

Для лечения постменопаузального остеопороза рекомендуемая доза золедроновой кислоты составляет 5 мг в/в 1 раз в год. Если поступление в организм кальция и витамина D с пищей недостаточно, пациенткам с остеопорозом следует дополнительно назначить препараты кальция и витамина D. Длительность применения препарата определяется индивидуально.

Результаты исследований, оценивших эффективность различных препаратов золендроновой кислоты, в том числе отечественного препарата Резокластин ФС[®], показали, что данные препараты являются эффективными и безопасными бисфосфонатами, обладающими высокой антирезорбтивной активностью и хорошей переносимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Снеговой А.В.* Проблема остеопороза на фоне антиэстрогенной и антиандрогенной терапии // Практическая онкология. — Т. 12. — № 3. — 2011. — Т. 12. — № 3. — С. 136–145.
2. *Переводчикова Н.И., Стенина М.Б.* Лекарственная терапия рака молочной железы. — М.: Практика, 2014. — С. 181–207.
3. *Никитинская О.А., Торопцова Н.В.* Состояние проблемы диагностики и лечения остеопороза в реальной клинической практике (пилотное исследование) // Современная ревматология. — 2014. — № 2. — С. 47–51.
4. *Кочиш А.Ю., Иванов С.Н., Хрулев В.Н.* Профилактика повторных компрессионных переломов тел позвонков с использованием препарата золендроновой кислоты // Травматология и ортопедия России. — 2010. — № 2 (56). — С. 113–15.
5. *Третьякова Н.Ю., Котляров Е.В.* Остеопороз у больных раком молочной железы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2016. № 4 (5). — С. 26–29.
6. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / под ред. О.М. Лесняк. — 2-е изд. // Российская ассоциация по остеопорозу. — Ярославль: ИПК «Литера», 2013. — 24 с.
7. *Древалъ А.В., Марченкова Л.А., Бахарев И.В. и др.* Анализ клинического опыта применения отечественного дженерика золендроновой кислоты для лечения остеопороза // Лечащий врач. — 2014. — № 5. — С. 108–112.
8. National Osteoporosis Foundation. Fast facts. Available at: www.nof.org/node/40. Accessed September 6, 2011.
9. *Laliberte M.C., Perreault S., Jouini G. et al.* Effectiveness of interventions to improve the detection and treatment of osteoporosis in primary care settings: a systematic review and meta-analysis // Osteoporos. Int. — 2011;11:2743–68.
10. *Reginster J.Y.* Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis. *Drugs.* — 2011;11:65–78.
11. *Gamsjaeger S., Buchinger B., Zwettler E. et al.* Bone material properties in actively bone-forming trabeculae in postmenopausal women with osteoporosis after three years of treatment with once-yearly zoledronic acid. *J. Bone Miner. Res.* — 2010;25:292–97.
12. *McClung M., Miller P., Recknor C. et al.* Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass. *Obstet. Gynecol.* — 2009;114:999–1007.
13. *Eriksen E.F., Lyles K.W., Colen-Emeric C.S. et al.* Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J. Bone Miner. Res.* — 2009;7:1308–13.
14. *Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K. et al.* HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): A multicenter, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet.* — 2009;373:1253–63.
15. *Roux C., Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K.* Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos. Int.* — 2012;3:1083–90.
16. *Orwoll E.S., Miller P.D., Adachi J.D. et al.* Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J. Bone Miner. Res.* — 2010;10:2239–50.
17. *Eastell R., Black D.M., Boonen S. et al.* Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009;9:3215–25.
18. *Boonen S., Black D.M., Colon-Emeric C.S. et al.* Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2010;2:292–99.
19. *Curtis J.R., Cai Q., Wade S.W., Stolshek B.S.* Osteoporosis medication adherence: physician perceptions vs. patients' utilization. *Bone.* — 2013;11:1–6.

АВТОРЫ

Абашин Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, e-mail: sergabash@mail.ru

Abashin Sergey Yuryevich, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Chief Research Associate of Federal State Budgetary Institution Dmitry Rogachev Federal Scientific Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: sergabash@mail.ru