

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

**Остеомодифицирующие агенты (ОМА)** используются у пациентов с метастазами в кости злокачественных опухолей для профилактики и лечения костных осложнений.

К остеомодифицирующим агентам относятся:

- бисфосфонаты
- моноклональные антитела (ингибиторы RANK-лиганда)

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОМА применяются только при наличии костных метастазов (остеолитических, остеобластических или смешанных) по данным остеосцинтиграфии, которые обязательно должны быть подтверждены результатами рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) или магнитнорезонансной томографии (МРТ);
- терапию остеомодифицирующими агентами следует начинать сразу же после выявления метастазов в костях, даже при отсутствии клинических симптомов;
- ОМА не рекомендуется использовать у пациентов с метастазами в других органах, при отсутствии метастазов в кости.

## ПРИМЕНЕНИЕ ОМА

### **Клодроновая кислота**

Применяется при остеолитических метастазах в кости рака молочной железы, дозировка препарата зависит от выраженности болевого синдрома. Стандартная суточная доза составляет 1600 мг, принимается внутрь натощак.

### **Ибандроновая кислота, азотсодержащий бисфосфонат**

Вводится по 6 мг внутривенно капельно, в течение не менее 15 мин., один раз в 3-4 недели. При приеме внутрь рекомендуется доза 50 мг один раз в день не менее, чем за 30 мин до первого приема пищи, применяется ежедневно.

### **Памидроновая кислота, азотсодержащий бисфосфонат**

Вводится по 90 мг в виде 2-4 часовой внутривенной инфузии в 500 мл 5% раствора декстрозы или изотонического раствора NaCl.

### **Золедроновая кислота, наиболее активный бисфосфонат, содержит два атома азота**

Препарат вводится по 4 мг в 100 мл раствора для инфузий, не содержащего кальций, длительность инфузии не менее 15 минут. Интервалы между введениями 3-4 недели.

### **Деносуаб (моноклональное антитело)**

Препарат вводится по 120 мг подкожно один раз в 4 недели в область бедра, плеча или живота при метастазах в кости солидных опухолей. Пациентам с почечной недостаточностью не требуется коррекции режима дозирования препарата.

### **Использование ОМА при нарушении функции почек полностью не изучено.**

- При клиренсе креатинина  $> 60$  мл/мин – доза, время инфузии, интервал между введениями для деносуаба, памидроната, золедроновой кислоты не изменяется.
- Введение золедроновой кислоты при клиренсе креатинина  $\geq 30$  и  $< 60$  мл/мин проводится согласно следующим рекомендациям (таблица 1).

**Таблица 1. Рекомендуемые дозы золедроновой кислоты у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек.**

| <b>Исходное значение клиренса креатинина (мл/мин)</b> | <b>Рекомендуемая доза золедроновой кислоты (мг)</b> |
|---|---|
| $> 60$  | 4.0   |
| 50-60   | 3.5   |
| 40-49   | 3.3   |
| 30-39   | 3.0   |

- Перед каждым введением золедроновой кислоты и памидроната необходим контроль уровня креатинина. При клиренсе креатинина  $\leq 30$  мл/мин эти препараты не вводятся.
- Перед инфузией золедроновой кислоты следует убедиться в адекватной гидратации пациента. При необходимости рекомендуется введение физиологического раствора NaCl перед, параллельно или после инфузии. Следует избегать гипергидратации пациента из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.
- Применение ОМА требует регулярного контроля уровня кальция, электролитов, фосфата, магния и гематокрита/гемоглобина для коррекции их в случаи снижения. Четких рекомендаций по частоте мониторинга на сегодняшний день не существует.
- Не оценивался риск гипокальциемии при лечении Деносуабом у пациентов с клиренсом креатинина  $< 30$  мл/мин или находящихся на диализе.

В связи с этим необходим мониторинг уровня кальция при низком уровне клиренса креатинина.

### **Остеонекроз нижней челюсти**

- Остеонекроз нижней челюсти серьезное побочное явление, связанное с терапией ОМА. Всем пациентам перед началом лечения проводится санация ротовой полости. На фоне лечения ОМА больные должны соблюдать правила гигиены ротовой полости, избегать инвазивных стоматологических процедур.

**Оптимальная продолжительность лечения ОМА** на сегодняшний день окончательно не определена. Считается, что оно должно продолжаться до появления клинически значимых осложнений или существенного ухудшения состояния вследствие прогрессирования болезни. Прогрессирование метастатического процесса в костях не является показанием к отмене остеомодифицирующих агентов.

### **Роль ОМА при болях, связанных с костными метастазами**

- Применение ОМА с целью купирования болевого синдрома должно начинаться как можно раньше и может сочетаться с одновременным использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, опиоидных и неопиоидных анальгетиков, кортикостероидов.

### **Применение витамина Д и препаратов кальция**

- С целью профилактики гипокальциемии и поддержания минеральной плотности кости на фоне терапии ОМА рекомендовано назначать кальций 500 мг в сутки и витамин Д 400 МЕ в сутки.

### **Использование биохимических маркеров**

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

### **Заключение**

Основой успешного лечения метастазов в кости является эффективная противоопухолевая лекарственная терапия (химио-, гормоно- или таргетная) в комбинации с хирургическими и/или лучевыми методами. ОМА являются средством поддерживающей терапии и должны назначаться в дополнение к основному лечению.