

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

**Коллектив авторов:** Манзюк Л. В., Багрова С. Г., Копп М. В., Кутукова С. И., Семиглазова Т. Ю.

**DOI:** 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-512-520

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, метастазы в костях, бисфосфонаты, дено-сумаб

К патологии костной ткани у онкологических больных относят потерю костной массы на фоне противоопухолевой лекарственной терапии (остеопороз) и метастазы в костях при распространённом опухолевом процессе. Метастазы в костях имеют более 1,5 млн. больных со злокачественными опухолями во всем мире, а погибают ежегодно до 500 тыс. человек. Наиболее часто кости поражаются при таких опухолях как рак молочной железы и рак предстательной железы – 75% больных, при немелкоклеточном раке лёгкого – 40% больных, а также при раке щитовидной железы, мочевого пузыря, почки, неходжкинских лимфомах и множественной миеломе. Поражение костей значительно ухудшает качество жизни онкологических больных и снижает их выживаемость. Кроме того, лечение больных с метастазами в костях требует существенных экономических затрат.

Условно выделяют несколько типов метастазов в костях:

- остеолитические (преобладает остеолизис);
- остеобластические (характеризуются склеротическими явлениями);
- смешанные (в равной степени присутствует остеолизис и склеротические изменения).

Изучение биопсийного материала показало, что не бывает только остеолитических или остеобластических очагов, поскольку процессы резорбции и восстановления костной ткани идут с разной интенсивностью в обоих типах очагов.

---

**Цитирование:** Манзюк Л. В., Багрова С. Г., Копп М. В., Кутукова С. И., Семиглазова Т. Ю. Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 512–520

## 1. ДИАГНОСТИКА

Диагностика метастатического поражения костей осуществляется с помощью остеосцинтиграфии (радиоизотопное сканирование скелета), R-графии, КТ и МРТ.

- Остеосцинтиграфия – рутинный скрининговый метод диагностики метастазов во всем скелете, позволяющий в 59% случаев обнаружить метастазы в костях задолго до появления изменений на рентгенограммах. Данный метод обладает высокой чувствительностью и низкой специфичностью (радиоактивный изотоп технеция  $Tc^{99m}$  является маркером остеобластической активности и увеличения кровотока). Ложноотрицательные результаты возможны при литических очагах, так как нет субстрата для радиоактивной метки – повышенного притока крови, формирования остеоидов и их повышенной минерализации. Очаги гиперфиксации РФП требуют обязательного подтверждения с помощью R-графии, КТ, МРТ.
- R-графия используется для выявления метастазов в костях (очаги повышенной фиксации радиофармпрепарата) и для оценки эффективности лекарственного лечения. Метод чувствителен при литических и остеобластических очагах. Отмечено, что около 50% метастазов в костях, подтвержденных данными аутопсии, не определялись на R-граммах. Причинами ложноотрицательных результатов могут быть применение данного метода в R-негативной фазе; потеря до 30% минерального состава костной ткани на момент обследования; массивное поражение костного мозга.
- КТ – основной метод в уточняющей диагностике метастазов в кости. Недостатком метода являются лучевая нагрузка на пациента и применение больших доз йодсодержащего контрастного препарата.
- МРТ – уточняющий и высокочувствительный метод выявления R-негативных и минимальных очагов в костях; может быть использован для оценки эффективности лечения. Ограничения при проведении МРТ: наличие у больного конструкций, содержащих металл (кардиостимуляторы, слуховые протезы и стимуляторы, металлические протезы, искусственные клапаны сердца и др.).

Диагностика остеопороза осуществляется при помощи двухуровневой рентгеновской денситометрии.

## 2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

### 2.1. Симптомы

Метастатическое поражение костей может протекать бессимптомно, однако, нередко сопровождается характерными симптомами:

- появление или усиление болевого синдрома;
- патологические переломы, в том числе, компрессионные переломы тел позвонков;

- компрессия спинного мозга (костными отломками);
- необходимость в проведении паллиативных оперативных вмешательств или лучевой терапии;
- гиперкальциемия.

Эти осложнения приводят к ухудшению качества жизни больных, препятствуют продолжению специфического противоопухолевого лечения и могут негативно сказываться на выживаемости.

## 2.2. Лабораторные показатели

Под гиперкальциемией понимают повышение уровня кальция  $>ВГН$ , которая составляет 2,6 ммоль/л. Выделяют три степени гиперкальциемии в зависимости от уровня кальция:

- лёгкая: 2,6–3,0 ммоль/л;
- средняя: 3,0–3,38 ммоль/л;
- выраженная:  $>3,38$  ммоль/л.

Гиперкальциемия встречается у онкологических больных при распространённых формах болезни (до 10%); при уровне кальция  $>3,0$ – $3,2$  ммоль/л является жизнеугрожающим состоянием, поскольку может приводить к нарушению функции почек вплоть до почечной недостаточности (полиурия, тошнота/рвота, снижение СКФ, электролитные нарушения, прогрессирующая дегидратация, вплоть до комы и сердечного коллапса). Такое состояние требует экстренного начала интенсивной инфузионной терапии под контролем общего состояния, уровня электролитов в сыворотке крови и диуреза. Основные принципы лечения гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях заключаются в регидратации, которая способствует выведению кальция с мочой, назначении ГКС и антирезорбтивной терапии различными ОМА (бисфосфонаты, деносумаб, кальцитонин).

## 2.3. Остеопороз

Остеопороз – системное прогрессирующее метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани, нарушением микроархитектоники, повышением хрупкости костей и, как следствие, нарастающим риском переломов. Факторами риска являются возраст  $>65$  лет, малотравматичные переломы в анамнезе, приём ГКС, курение и др. У онкологических больных возникновению и развитию остеопоро­за может способствовать противоопухолевая терапия, снижающая уровень половых гормонов в крови: овариальная супрессия (независимо от способа достижения), особенно ранняя и необратимая менопауза, а также длительный приём ингибиторов ароматазы в качестве адъювантной ГТ при раке молочной железы, при раке предстательной железы – гормондепривационная терапия.

Для профилактики и лечения остеопороза и связанных с ним осложнений также применяются ОМА (бисфосфонаты, деносумаб).

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

Применение ОМА, наряду со специфической противоопухолевой терапией и другими методами поддерживающей терапии, является частью мультидисциплинарного подхода к лечению онкологических больных, имеющих ту или иную патологию костной системы.

### 3.1. Бисфосфонаты

#### 3.1.1. Общая характеристика бисфосфонатов

Бисфосфонаты это аналоги эндогенного пирофосфата костного матрикса, в котором атом кислорода замещён на атом углерода, необходимый для связывания гидроксиапатита. Они действуют на уровне остеокластов, нарушая их метаболизм, адгезию опухолевых клеток к костному матриксу, подавляя их миграцию и инвазию, а также ангиогенез; активируют естественную гибель (апоптоз) остеокластов.

Выделяют два основных класса бисфосфонатов:

- не содержащие азот (этидроновая кислота, клодроновая кислота);
- азотсодержащие бисфосфонаты (алендроновая, ибандроновая, памидроновая, золедроновая кислоты).

Существуют лекарственные формы бисфосфонатов для в/в введения и для приёма внутрь. При метастазах рака молочной железы в костях было доказано преимущество парентеральных лекарственных форм золедроновой, памидроновой и ибандроновой кислоты по сравнению с пероральными препаратами в отношении снижения риска скелетных осложнений. К основным побочным реакциям в/в лекарственных форм относятся острые реакции (гриппоподобный синдром, артралгия или миалгия) и отсроченные осложнения (гипокальциемия, гипофосфатемия). Почечная недостаточность, которая зачастую зависит от дозы и длительности введения препаратов, может быть как острой, так и хронической. Одно из серьёзных осложнений азотсодержащих бисфосфонатов — остеонекроз нижней челюсти, чаще наблюдающийся при лечении золедроновой кислотой и зависящий от её кумулятивной дозы. Для пероральных препаратов характерна низкая всасываемость в желудочно-кишечном тракте (0,5–4%), диарея, эзофагит, тошнота. По данным непрямого сравнения максимальной активностью среди бисфосфонатов обладает золедроновая кислота.

Для снижения частоты побочных реакций перед началом использования бисфосфонатов необходимо определять уровень кальция и креатинина в сыворотке крови, при необходимости применять гидратацию (500–1000 мл

0,9%раствора NaCl) перед введением препарата. Требуется также консультация стоматолога и санация полости рта.

В настоящее время бисфосфонаты входят в стандарт лекарственного лечения метастазов в костях и остеопороза, а также гиперкальциемии при различных злокачественных опухолях. Показаниями для назначения бисфосфонатов являются:

- остеолитические, остеобластические и смешанные метастазы в костях;
- гиперкальциемия;
- миеломная болезнь;
- профилактика и лечение постменопаузального и лекарственного остеопороза (в т.ч. у больных раком молочной железы, получающих адъювантную ГТ ингибиторами ароматазы).

Противопоказания (общие для бисфосфонатов):

- повышенная чувствительность к препарату;
- одновременный приём других ОМА (бисфосфонатов, деносумаба);
- выраженное нарушение функции почек: при клиренсе креатинина  $\leq 30$ мл/мин.эти препараты не вводятся;
- беременность, кормление грудью.

При использовании любого из ОМА необходимо обеспечить ежедневный приём кальция 1200–1500 мг внутрь и витамина D 400–800 Ед.

## **3.1.2. Рекомендации по использованию различных бисфосфонатов**

### **3.1.2.1. Клодроновая кислота**

- Капсулы по 400 мг
- Таблетки по 400 мг и 800 мг.
- Ампулы 5 мл/300 мг.

При метастазах в костях стандартная суточная доза составляет 1600 мг; эту дозу следует принимать однократно утром натощак. Необходим адекватный приём жидкости (1 стакан). Препарат принимается от нескольких месяцев до нескольких лет (два и более года). У больных без гиперкальциемии доза определяется индивидуально; использовать суточную дозу свыше 3200 мг не рекомендуется, дозу 3200 мг на два приёма. При гиперкальциемии препарат вводят по 300 мг в/в капельно в течение 2 ч ежедневно (не более 7 дней подряд) или по 1500 мг в/в капельно в течение 4 ч.

### **3.1.2.2. Ибандроновая кислота**

- Таблетки по 50 мг, 150 мг
- Флаконы по 2 мл/2 мг и 6 мл/6 мг (1 мг в 1 мл).

Способ применения и дозы: в/в капельно, внутрь.

Ибандроновую кислоту в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий обычно применяют в условиях стационара и вводят в/в капельно в течение 1–2 ч после предварительного разведения в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

При метастатическом поражении костей применяют 6 мг ибандроновой кислоты в/в капельно в течение не менее 15 мин. один раз в 3–4 нед. При приёме ибандроновой кислоты внутрь рекомендуемая доза – 50 мг один раз в сутки ежедневно. Таблетки принимают не менее, чем за 30 мин до первого в этот день приёма пищи или жидкости (кроме чистой воды) или других лекарственных средств. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180–240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин. после приёма.

При гиперкальциемии, обусловленной злокачественными новообразованиями, ибандроновую кислоту применяют только в виде 1–2-часовых в/в инфузий. Лечение начинают после адекватной гидратации (до 1000 мл 0,9% раствора NaCl). Доза препарата зависит от степени тяжести гиперкальциемии. При тяжёлой гиперкальциемии ( $\geq 3$  ммоль/л) однократно вводят 4 мг ибандроновой кислоты. Больным с умеренной гиперкальциемией ( $< 3$  ммоль/л) – 2 мг.

### 3.1.2.3. Памидроновая кислота

- Флаконы по 15 и 30 мг в комплекте с растворителем.

Памидроновую кислоту вводят только в/в капельно, медленно. Длительность инфузии – 2 ч.

При метастазах злокачественных опухолей в костях (преимущественно остеолитического характера) и миеломной болезни препарат вводят по 90 мг каждые 4 нед. Для приготовления инфузионного раствора сухое вещество предварительно растворяют в воде для инъекций (30 мг – в 10 мл), затем разбавляют в 1000 мл 0,9% раствора NaCl или 5% раствора декстрозы при лечении гиперкальциемии и в 500 мл – в остальных случаях. Для разведения нельзя применять растворы, содержащие кальций. При назначении пациентам с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина 30–40 мл/мин.) скорость инфузии не должна превышать 20 мг/ч.

### 3.1.2.4. Золедроновая кислота

- Концентрат для приготовления раствора для инфузий 4 мг/5 мл.

При метастазах в костях рекомендуемая доза золедроновой кислоты – 4 мг. Содержимое флакона разводят в 100 мл не содержащего кальций раствора для инфузий (0,9% раствор NaCl или 5% раствор глюкозы (декстрозы)). Препарат вводят в/в капельно; длительность инфузии составляет не менее 15 мин. Кратность назначения – каждые 4 нед.

После 9–12 мес. ежемесячного применения золедроновой кислоты в дозе 4 мг, возможно дальнейшее назначение её 1 раз в 3 мес. в прежней дозе 4 мг.

При гиперкальциемии, обусловленной метастазами в костях, рекомендуемая доза золедроновой кислоты составляет 4 мг в виде однократной в/в инфузии в течение не менее 15 мин.

С целью профилактики и лечения остеопороза золедроновая кислота назначается в дозе 4 мг в/в 1 раз в 6 мес.

В процессе лечения золедроновой кислотой требуется контроль биохимических показателей (кальция, фосфатов, магния). Чётких рекомендаций по частоте мониторинга не существует. При повторном назначении золедроновой кислоты перед каждым введением следует определять концентрацию креатинина в сыворотке. Пациентам с незначительными или умеренными нарушениями функции почек требуется коррекция дозы (табл. 1), адекватная гидратация (до 500мл 0,9% раствора NaCl) либо перевод на терапию деносумабом.

**Таблица 1.** Рекомендуемый алгоритм коррекции дозы золедроновой кислоты в зависимости от клиренса креатинина

Значение клиренса креатинина, мл/мин.	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты
>60	4 мг (5 мл концентрата)
50–60	3,5 мг (4,4 мл концентрата)
40–49	3,3 мг (4,1 мл концентрата)
30–39	3,0 мг (3,8 мл концентрата)

### 3.2. Деносумаб

Деносумаб – полностью человеческое МКА; обладает высокой аффинностью и специфичностью к человеческому RANK-лиганду, основному медиатору процесса костной деструкции. Деносумаб является аналогом естественного белка остеопротегерина, подавляет процесс созревания, функционирования и выживания остеокластов и тормозит процесс резорбции кости. Деносумаб «работает» во внеклеточном пространстве и не включается в костный матрикс подобно бисфосфонатам, поэтому отмена терапии ведёт к быстрому прекращению его антирезорбтивного действия. Для деносумаба характерны быстрая абсорбция, отсутствие нейтрализующих антител к препарату. Период полувыведения составляет 30–46 дней. Деносумаб снижает риск развития костных осложнений на 17% при всех типах опухолей, значительно уменьшает болевой синдром. Деносумаб вводится п/к; существуют два дозовых режима введения препарата:

- при метастазах в костях: 120 мг п/к 1 раз в 4 нед.;
- с целью профилактики и лечения остеопороза: 60 мг п/к 1 раз в 6 мес.

Противопоказаниями к использованию деносумаба являются повышенная чувствительность к препарату, тяжёлая не леченная гипокальциемия, беременность и кормление грудью, возраст до 18 лет.

У пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции режима дозирования препарата. Пациенты с тяжёлой почечной недостаточностью

(клиренс креатинина <30 мл/мин. или находящиеся на диализе) подвержены большому риску развития гипокальциемии, в связи с чем необходим мониторинг концентрации кальция перед каждым введением. Деносумаб в первую очередь следует назначать пациентам в следующих клинических ситуациях:

- нарушение функции почек;
- болевой синдром;
- множественные метастазы (>2 очагов);
- преимущественное поражение осевого скелета (позвоночник, кости таза);
- угроза патологического перелома;
- отсутствие венозного доступа.

Смена терапии бисфосфонатами на терапию деносумабом целесообразна в следующих клинических ситуациях:

- невозможность продолжения терапии бисфосфонатами из-за нарушения функции почек;
- неэффективность терапии бисфосфонатами (возникновение множественных новых метастазов в костях, усугубление болевого синдрома и др.);
- невозможность в/в инфузий.

### 3.3. Общие принципы применения остеомодифицирующих агентов

- Назначение ОМА в отсутствие R-логического подтверждения метастазов в костях (только на основании данных сканирования) не рекомендуется.
- Применение ОМА с целью купирования болевого синдрома должно начинаться как можно раньше и может сочетаться с одновременным использованием ЛТ, НПВС, опиоидных и неопиоидных анальгетиков, ГКС.
- Биохимические маркеры костного метаболизма не рекомендуется использовать в повседневной клинической практике для мониторинга эффективности лечения.
- Оптимальная продолжительность лечения ОМА окончательно не определена. Считается, что оно должно продолжаться до появления клинически значимых осложнений терапии или существенного ухудшения состояния вследствие прогрессирования болезни. Прогрессирование метастатического процесса в костях не является показанием к отмене ОМА.
- В связи с возможностью развития на фоне лечения ОМА остеонекроза нижней челюсти (частота данного осложнения не превышает 1–2%) перед началом лечения рекомендуется профилактический осмотр стоматолога, санация полости рта.
- С целью профилактики и лечения остеопороза у больных ранним раком молочной железы, получающих адъювантную терапию ингибиторами ароматазы, рекомендуются следующие режимы использования ОМА:
  - деносумаб 60 мг п/к 1 раз в 6 мес.;
  - золедроновая кислота 4 мг в/в 1 раз в 6 мес.



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

### 3.3.1. Основные принципы применения ОМА при метастатическом поражении костей

Основные режимы указаны в табл. 2.

**Таблица 2.** Рекомендуемые режимы применения остеомодифицирующих агентов при костных метастазах солидных опухолей

Препарат	Режим введения
Деносумаб	120 мг п/к каждые 4 нед.
Золедроновая кислота	4 мг в/в в течение 15 мин. каждые 4 нед.
Памидроновая кислота	90 мг в/в в течение 2–4 часов каждые 4 нед.
Ибандроновая кислота	6 мг в/в в течение 1–2 часов каждые 4 нед.
Клодроновая кислота (при остеолитических очагах)	1500 в/в в течение 4 часов каждые 4 нед.