

ФГУ «НИИ онкологии  
им. Н.Н. Петрова»  
Минздравсоцразвития РФ»,  
г. Санкт-Петербург

## РОЛЬ БИСФОСФОНАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ В КОСТИ

А.С. Жабина

*Применение бисфосфонатов, ингибирующих резорбцию кости и прогрессию костных метастазов, снижающих риск развития осложнений, обусловленных метастатическим поражением костей, в течение последних лет стало общепринятым компонентом лечения.*

Кости являются четвертой по частоте встречаемости областью метастазирования злокачественных опухолей. Несмотря на то, что наличие костных метастазов является относительно благоприятным прогностическим признаком по сравнению с поражением висцеральных органов для больных раком молочной железы, они оказывают заметное влияние на продолжительность жизни: 5-летняя выживаемость таких пациентов составляет всего 20%.

Метастазы в костях значительно отягощают течение болезни, ухудшают качество жизни пациента, поскольку обуславливают возникновение болевого синдрома, угрозу патологического перелома, нарушение функции конечностей, риск развития гиперкальциемии. В таких ситуациях к противоопухолевой терапии должен быть добавлен целый спектр дополнительных специфических именно для данной ситуации лечебных и диагностических мероприятий. Лечение больных должно быть комплексным и основываться на рациональном применении системной терапии и локальных воздействий.

В зарубежной литературе проявления и осложнения метастатического поражения костей достаточно часто объединяют в группу, называемую skeletal related events (SRE).

Наиболее частым симптомом метастазов в костях является **боль**. К механическим факторам болевого синдрома относят повышение внутрикостного давления, сдавление мягких тканей и механическую компрессию кости. К химическим факторам относят простагландин E, ацидоз, сопровождающий остеолит и факторы, продуцируемые или активируемые опухолью. На ранних стадиях развития метастаза боль обусловлена раздражением внутрикостных и периостальных нервных окончаний за счет выделения цитокинов и увеличения внутрикостного кальция. Подобная боль не связана с нагрузкой на кость и может даже усиливаться в состоянии покоя. Однако по мере нарастания деструкции появляется, так называемая, функциональная боль, обусловленная механическим ослаблением костных структур и их нестабильностью. Функциональная боль усиливается при нагрузке на пораженную кость (движение, поднятие тяжестей) и может свидетельствовать о риске развития патологического перелома. Лечение болевого синдрома, обусловленного метастазами в кости включает специфическую противоопухолевую терапию, ненаркотические и наркотические анальгетики, лучевую терапию, системную радионуклидную терапию и ингибиторы остеокластов (кальцитонин и бисфосфонаты).

**Патологические переломы** (т.е. переломы, происходящие по области метастаза, зачастую при усилиях значительно меньших, чем необходимы для того, чтобы сломать здоровую кость) являются достаточно частым проявлением метастазов в костях. Наиболее часто развитием патологических переломов осложняются литические метастазы. Так, до начала широкого применения бисфосфонатов патологические переломы отмечались у 30-35% больных, у которых был отмечен именно такой вид метастазов. Однако даже при гормонрезистентном раке предстательной железы, для которого характерны остеобластические метастазы, частота развития переломов может составлять до 20%.

**Синдром компрессии спинного мозга** развивается у 1-5% больных с метастатическим поражением костной ткани [11]. Это состояние относится к категории неотложных, так как промедление в лечении может повлечь за собой нео-

братимые параличи и нарушения функции тазовых органов. Синдром сдавления спинного мозга возникает в основном вследствие экстрадуральных метастазов (95%) и обычно за счет поражения позвонков: грудных (70%), пояснично-крестцовых (20%) и шейных (10%). К ранним симптомам относится болевой синдром, который наблюдается более чем у 90% больных. Последующие симптомы выражаются в мышечной слабости, которая может сопровождаться также нарушениями чувствительности. Поздние проявления заключаются в автономной дисфункции, задержке мочи, запорах, парезах и параличах. При отсутствии соответствующих неотложных медицинских мероприятий буквально в течение нескольких часов-дней могут возникнуть необратимые параличи.

При неврологическом обследовании у таких больных определяется соответствующий спектр нарушений и симптомов. При своевременном адекватном лечении (ЛТ или ламинэктомия) у многих больных можно рассчитывать на купирование симптомов заболевания. У больных с параличами только в 10% случаев наблюдается желаемое восстановление двигательных функций.

Цели терапии этого синдрома включают в себя восстановление и поддержание в нормальном состоянии нарушенных двигательных и других функций, локальный контроль опухоли, фиксацию позвоночника и купирование болей. К неотложным лечебным мероприятиям относится назначение: высоких доз дексаметазона внутривенно, сосудистых препаратов (кавинтон), препаратов, улучшающих метаболизм нервной ткани (ноотропил).

**Гиперкальциемия** еще совсем недавно являлась наиболее частым из жизнеугрожающих метаболических осложнений злокачественных опухолей. В 80-х – 90-х годах прошлого века до 10-20% больных метастатическим раком молочной железы проходили через этап гиперкальциемии, однако в настоящее время благодаря использованию бисфосфонатов с целью профилактики костных осложнений частота развития этого осложнения значительно снизилась [8]. Известны два механизма развития этого состояния [1]: а) локальное остеолитическое действие костных метастазов. Непосредственная локальная инвазия костей опухолевыми клетками активирует остеокласты и стимулирует высвобождение  $Ca^{2+}$  в кровь до уровня, который превышает экскреторные возможности почек. Костная резорбция усугубляется цитокинами и другими факторами, которые продуцируются инвазивными опухолевыми клетками. Наиболее часто этот тип гиперкальциемии наблюдается при миеломной болезни и раке молочной железы; б) за счет гуморальных факторов. Гиперкальциемия может наблюдаться также у больных, которые не имеют метастатических поражений костей. В этих случаях паратгормонподобный белок, экспрессируемый внекостными опухолевыми поражениями, повышает обусловленную остеокластами костную резорбцию, а также увеличивает в значительной степени реабсорбцию  $Ca^{2+}$  в дистальных канальцах почек, понижая реабсорбцию фосфатов.

Гиперкальциемия и гиперкальциурия приводят к нарушению реабсорбции натрия и воды, вызывая полиурию («кальциевый диурез»), соответственно снижается объем циркулирующей и межклеточной жидкости. Возникает замкнутый круг: гиповолемия приводит к снижению почечного кровотока, что, в свою очередь, уменьшает степень клубочковой фильтрации, а это нарушение вызывает повышение реабсорбции кальция в проксимальных отделах почечных канальцев. Усугубляют обезвоживание и частые рвоты.

При этом клиническими проявлениями гиперкальциемии будут нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (гипотония, брадикардия, укорочение интервала QT, удлинение интервала PQ, расширение волн T, предсердная и желудочковая аритмия, асистолия), пищеварительной системы (анорексия, тошнота, рвота, запор, кишечная непроходимость, панкреатит), возникновение дегидратации, нарушение сознания (заторможенность, депрессия, проксимальная миопатия, психические нарушения, спутанность и потеря сознания, кома). В связи с потенциальной угрозой для жизни гиперкальциемия всегда должна присутствовать в дифференциально-диагностическом ряду при резком «немотивированном» ухудшении состояния (слабость, летаргия, тошнота и рвота, полиурия, полидипсия, дезориентация, дегидратация) больных с метастатическим поражением костей.

Основными целями при лечении гиперкальциемии являются восстановление объема циркулирующей крови, повышение экскреции кальция и блокирование индуцируемой опухолью костной резорбции. Алгоритм неотложной терапии гиперкальциемии в настоящее время многими авторами формулируется следующим образом: регидратация, мочегонные препараты (исключаются тиазидные диуретики), кортикостероиды и бисфосфонаты.

Применение бисфосфонатов, ингибирующих резорбцию кости и прогрессию костных метастазов и снижающих риск развития осложнений, обусловленных метастатическим поражением костей, в течение последних лет стало общепринятым компонентом лечения.

Первое поколение бисфосфонатов, несодержащих азота – тидронат, клодронат и тилудронат, вошли в клиническую практику около тридцати лет назад. В сравнении с ними бисфосфонаты, содержащие в молекуле один атом азота – памидронат, алендронат и ибандронат, обладают большей потенциальной способностью к ингибированию костной резорбции. Гетероциклические, азотсодержащие бисфосфонаты (резидронат) демонстрируют также высокий уровень терапевтического эффекта. Золедроновая кислота – гетероциклический, азотсодержащий бисфосфонат с имидазольным кольцом в боковой цепочке, содержит два атома азота.

Механизм действия у всех бисфосфонатов схож.

Механизм действия бисфосфонатов:

- проникновение в костную ткань и взаимодействие с кристаллами гидроксиапатита;
- концентрация вокруг остеокластов, создание высокой концентрации в лакунах резорбции;

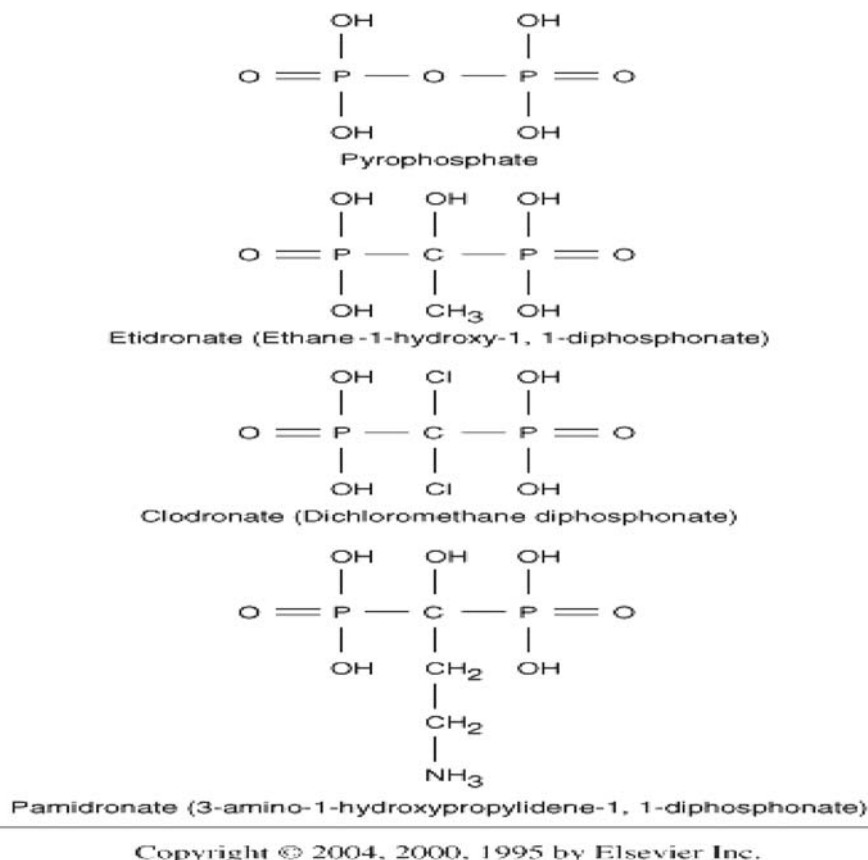


Рис.1. Молекулярное строение бисфосфонатов.

- нарушение формирования цитоскелета остеокластов;
- снижение секреции лизосомальных ферментов остеокластами;
- подавление передачи межклеточных сигналов;
- ингибирование миграции остеокластов и их резорбтивной способности;
- ингибирование адгезии опухолевых клеток.

При использовании бисфосфонатов резорбция наблюдается не только в литических, но и в остеобластических очагах, в связи с чем препараты этой группы могут с успехом использоваться при поражении костей вне зависимости от типа метастазов.

Тем самым, бисфосфонаты значительно снижают частоту SRE у больных с остеолитическими метастазами, снижают потребность в обезболивающей лучевой терапии, отдалают сроки появления SRE, снижают болевой синдром и уменьшают потребность в анальгетиках, а также легко переносятся.

Собственная токсичность бисфосфонатов невелика, серьезные осложнения, такие, как остеонекроз челюсти или почечная недостаточность, встречаются редко. Это позволяет использовать бисфосфонаты одновременно с противоопухолевой терапией и в течение длительного времени.

**Основной целью использования бисфосфонатов** у больных с метастазами в кости является профилактика развития SRE (лечение и профилактика болевого синдрома при литических метастазах, лечение и про-

филактика гиперкальциемии, профилактика патологических переломов). Для применения с этой целью зарегистрированы следующие бисфосфонаты: клодронат и бондронат (для внутривенного введения и приема per os), памидронат и золедронат (только для внутривенного введения). Использование бисфосфонатов с другими целями – профилактика развития метастазов в кости, остеопороза на фоне противоопухолевого лечения и т.д. в настоящее время только исследуется и не рекомендовано для рутинного применения.

При лечении больных с костными метастазами **оценка эффективности** осуществляется по многим специфическим параметрам. Учитывается частота осложнений со стороны скелета в виде патологических переломов, в том числе отдельно компрессий позвонков, деформаций позвоночника; частота применения хирургического (ортопедического) и лучевого методов лечения; частота гиперкальциемии. Степень купирования болевого синдрома характеризуется по снижению потребности в наркотических препаратах и по шкале интенсивности болей в баллах.

С целью прогнозирования эффективности бисфосфонатов делаются попытки использования различных биохимических маркеров и метаболитов. Например, определяют скорость костного метаболизма по соотношениям кальций/креатинин и гидроксипролин/креатинин в моче. Однако оба показателя могут существенно меняться в зависимости от характера питания и других факторов, которые не связаны с разрушением костной ткани.

В последнее время с этой целью определяются молекулы маркеры костной резорбции, которые перекрестно связаны с коллагеном – пиридинолин и дезоксипиридинолин; их уровень повышен у 60–80% и 58–88% больных с костными метастазами. На фоне лечения бисфосфонатами наблюдается снижение в моче уровня этих соединений (более чем на 50% от исходного уровня) [2]. Ещё более перспективным считается определение C\*концевого и N\*концевого телопептидов коллагена типа I и костного сиалопротеина. Показано, что эффективность бисфосфонатов ниже у тех больных, которые имели повышение исходного уровня Ntx более чем в 2 раза [24]. В целом же пока эти сведения имеют больше теоретическое значение и далеки от практического использования.

Остается нерешенным вопрос **сравнительной эффективности бисфосфонатов**. В настоящее время известен ряд препаратов данной группы с различной активностью, установленной на тестовых системах *in vitro* и *in vivo*:

Проводились немногочисленные попытки сравнения отдельных бисфосфонатов. Так, I. J. Diel и соавт. [10] в рандомизированном исследовании (клодронат *per os* и внутривенно, памидронат внутривенно) продемонстрировали, что болевой синдром в большей степени купируется памидронатом: соответственно у 15%, 25% и 30% больных. Однако при последующем динамическом наблюдении патологические переломы возникали реже на фоне постоянного приема внутрь клодроната: в 10%, 18,4% и 15,6% случаев; особенно были выражены различия по числу патологических переломов: в 11,6%, 24,3% и 25,3% случаев.

Согласно рекомендациям ASCO [12] при раке молочной железы памидронат и золендронат обладают сопоставимой эффективностью, однако ряд авторов указывают на результаты рандомизированного исследования, в котором было показано значимое преимущество золендроната над памидронатом, выразившееся в дополнительном 20% снижении частоты SRE ( $p=0,025$ ) [18]. Этот момент отражается и в рекомендациях NCCN, говорящих о возможном преимуществе золендроната над памидронатом при раке молочной железы с метастазами в костях.

Внутривенный бондронат зарегистрирован для лечения больных раком молочной железы в странах ЕС [6], но не в США.

До настоящего времени нет данных рандомизированных исследований, свидетельствующих об эффективно-

сти бисфосфонатов в первой линии лечения распространенного рака предстательной железы (одновременно с эндокринотерапией). Однако при гормон-рефрактерном заболевании золендронат показал способность снижать частоту развития SRE на 36% и в настоящее время рекомендован для применения [20].

При других солидных опухолях (за исключением рака молочной и предстательной железы) исследования III фазы, показавшие достоверное снижение частоты SRE (примерно на 30%), проведены только для золендроната [19].

При множественной миеломе доказательства эффективности существуют для золендроната [18] и памидроната [5], но не для бондроната.

Бисфосфонаты для приема *per os* также показали свою эффективность при ряде заболеваний (клодронат при раке молочной железы и множественной миеломе, бондронат при раке молочной железы) [7].

Однако, несмотря на явную клиническую эффективность бисфосфонатов, очевидно, что только часть SRE может быть предотвращена благодаря их использованию, и наоборот у ряда пациентов, не получивших бисфосфонаты, SRE не развиваются никогда. В настоящее время нет факторов, способных прогнозировать эффект (или его отсутствие) от использования бисфосфонатов у конкретного пациента. Имеющиеся рекомендации предусматривают использование бисфосфонатов у всех больных множественной миеломой и у больных с метастазами в кости, подтвержденными рентгенологически (назначение на основании только данных сцинтиграфии не рекомендовано). Лечение должно начинаться с момента первичного выявления метастазов в кости и продолжаться непрерывно [12]. Назначение бисфосфонатов (золендроната) также является общепринятым методом лечения больных гормон-рефрактерным раком предстательной железы. Пациенты с симптомными метастазами в костях других солидных опухолей также должны рассматриваться как кандидаты для назначения бисфосфонатов, особенно если предполагаемая продолжительность жизни составляет более 6 месяцев.

Развитие SRE не является свидетельством развития резистентности к бисфосфонатам и поводом для прекращения лечения, т.к. в настоящее время есть доказательства эффективности бисфосфонатов не только в отношении предотвращения первого SRE, но и второго и последующих.

В настоящее время проходят клинические испытания ряд препаратов, подавляющих остеолитическими путями, отлич-

Таблица 1.  
Сравнительная резорбтивная активность бисфосфонатов

Препараты	Активность	
Этидронат (Pleostat)	1	
Клодронат (Bonafos)	10	1500 мг
Тилудронат	10	
Памидронат (Aredia)	100	60-90 мг
Алендронат	1 000	
Ризедронат	5 000	
Ибандронат (Bondranat)	10 000	6 мг
Золендронат (Zometa)	~20 000	4 мг

ными от действия бисфосфонатов. Наиболее многообещающим из них является денозумаб, представляющий собой моноклональное антитело к лиганду активирующего рецептора ядерного фактора RANKL. Использование данного препарата зарегистрировано в США для больных с метастазами в костях. В исследованиях II фазы денозумаб показал способность подавлять остеолит при множественной миеломе и раке молочной железы. Более того, по результатам рандомизированного исследования III фазы, получены свидетельства о преимуществе денозумаба над золедронатом. В марте 2011 года денозумаб был рекомендован к применению ASCO у больных раком молочной железы, имеющих метастатическое поражение костей.

В настоящее время идет активное изучение нового препарата - Кабозантиниб (Exelixis), ведутся исследования II фазы. Препарат является пероральным ингибитором с-Met и сосудистого эндотелиального фактора роста 2 (VEGFR2). Положительные результаты были достигнуты для больных раком молочной железы и предстательной железы. У 59 из 68 пациентов с костными метастазами был достигнут хороший ответ [3]. У 67% больных, получавших наркотические препараты, боли значительно уменьшились – 56% таких больных либо вовсе отказались от приема наркотических обезболивающих, либо значительно снизили дозу [25].

Существует обоснованная точка зрения, что бисфосфонаты следует относить к **противоопухолевым препаратам**, так как они обладают такой способностью. Влияние на течение онкологического заболевания может быть проиллюстрировано исследованиями их применения для профилактики костных метастазов при раке молочной железы. В исследовании J.A. Kanis и соавт. [13] клондронат (1600 мг/сут per os) назначался больным раком молочной железы с неместными поражениями при первично распространенных и метастатических формах заболевания в течение 3 лет. Отмечено снижение на 47% числа появившихся позже костных метастазов, частоты осложненных форм без влияния на показатели общей выживаемости.

Таким образом, высказано предположение о возможном торможении роста опухоли при использовании бисфосфонатов.

Имеются сообщения, что при использовании монотерапии памидронатом у 17–25% больных раком молочной железы с костными метастазами рентгенологически регистрируется формирование остеосклероза в зоне опухолевой деструкции [23]. При сочетании памидроната с химиотерапией отмечена аналогичная закономерность: при применении бисфосфонатов в 52% случаев зарегистрированы склеротические изменения в костях, по сравнению с 44% – в группе больных, подвергавшихся химиотерапии в сочетании с плацебо [9]. Контролируемые исследования памидроната на фоне химиотерапии и гормонотерапии по сравнению с сопоставимой группой больных, получавших плацебо, выявили увеличение медианы выживаемости на 60% у больных моложе 50 лет – соответственно 24,6 и 15,7 мес [4]. Подтверждена возможность увеличения медианы выживаемости за счет бисфосфонатов ( $p < 0,01$ ) и в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании при использовании ибандроната [10]. В связи с этим начаты проспективные исследования адъювантного применения бисфосфонатов после мастэктомии, в частности, золедроната – у больных с неблагоприятными прогностическими признаками (с поражением регионарных лимфатических узлов, с повышенной концентрацией в сыворотке крови костного сиалопротеина). В одном из завершенных рандомизированных исследований показано, что при адъювантном применении бисфосфонатов после мастэктомии совместно с антиэстрогенами отмечается достоверное повышение минеральной плотности костей, пока без указаний на улучшение показателей выживаемости [21].

Механизмом противоопухолевого действия бисфосфонатов может быть ингибирование клеточной адгезии и инвазии, ингибирование ангиогенеза, ингибирование роста и индукция апоптоза самостоятельно или в комбинации с паклитакселом, доксорубицином и тамоксифеном (при раке молочной железы). Ведутся работы по

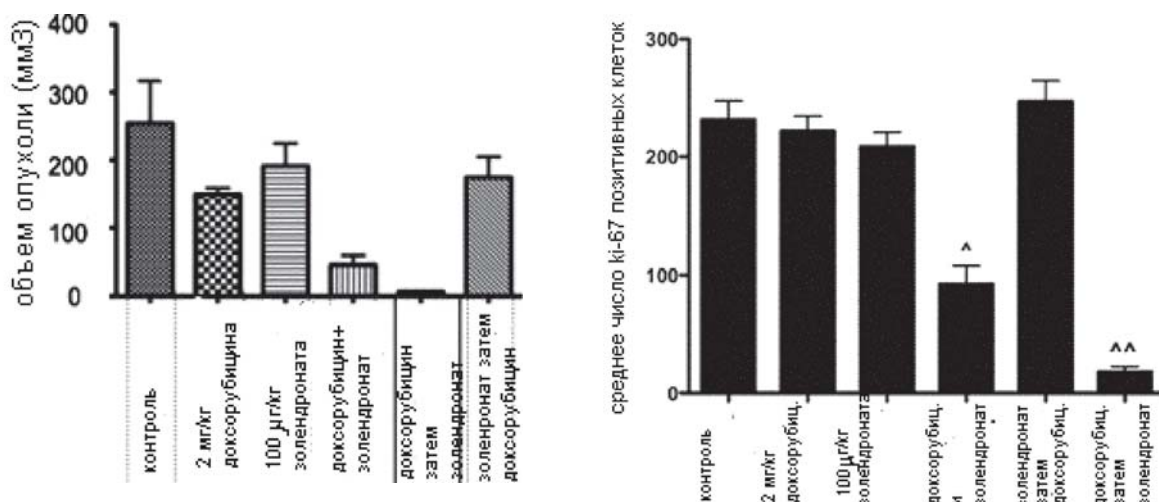


Рис.2. Ингибирование роста клеточной линии MDA-G8 раком молочной железы у мышей.

Таблица 2.  
Сравнительная характеристика частоты апоптоза на различных клеточных линиях.

Клеточная линия	Препарат	Апоптоз	P
Prostate PC3	5 $\mu$ M золендронат	1,73%	<0,001
	50 нМ доксорубицина	3,6%	
	Доксорубин, затем золендронат	8,87%	
Prostate LNCaP	5 $\mu$ M золендронат	1,53%	<0,001
	50 нМ доксорубицин	2,23%	
	Доксорубицин, затем золендронат	4,47%	
	Золендронат, затем доксорубицин	2,25%	
Prostate DU145	5 $\mu$ M золендронат	1,8%	<0,001
	50 нМ доксорубицин	2,93%	
	Доксорубицин, затем золендронат	5,73%	
	Золендронат, затем доксорубицин	3,2%	
Breast cancer MCF7	1 $\mu$ M золендронат	0,26%	<0,006
	2 нМ паклитаксел	1,26%	
	Паклитаксел затем золендронат	4,1%	
Breast cancer MCF7	25 $\mu$ M золендронат	0,75%	=0,004
	50 нМ доксорубицин	1,1%	
	Доксорубицин, затем золендронат	13,65%	
	Золендронат, затем доксорубицин	1,7%	
	Золендронат+доксорубицин	1,5%	

изучению противоопухолевого эффекта бисфосфонатов с цитостатиками. В исследовании P. Ottewell и соавт. выявлено, что введение золендроновой кислоты через 24 часа после доксорубицина ведет к ингибированию роста клеточной линии MDA-G8 раком молочной железы у мышей. Предполагается, что такое введение доксорубицина потенцирует захват золендроновой кислоты опухолевыми клетками [17].

В таблице 2 приведен пример развития возникновение апоптоза в зависимости от различных доз и порядка введения доксорубицина и золендроновой кислоты.

Как видно в данной таблице, наиболее часто апоптоз был отмечен при использовании комбинации доксорубицин, с последующим введением золендроновой кислоты.

В исследовании 1 фазы, куда входили пациенты гормоно-резистентным раком предстательной железы, проводилось изучение комбинации доцетаксела и золендроновой кислоты. Получен положительный эффект у 6 из 9 пациентов, получавших комбинацию доцетаксела (50 мг) и золендроновой кислоты (4 мг) каждые две недели.

В клиническом исследовании ANZAC (NCT00525759) в неoadъювантном режиме больные раком молочной железы получали 5-фторурацил, эпирубицин и доцетаксел +/- золендроновая кислота. Достоверных различий в противоопухолевом эффекте получено не было.

Учитывая, что одним из описываемых эффектов бисфосфонатов является ингибирование ангиогенеза путем накопления HIF-1 $\alpha$  и снижения экспрессии VEGF, проводятся исследования по применению препаратов данной группы в метронном режиме.

В исследовании *in vitro* показано ангиогенное действие ибандроната (в дозе 1,25-2  $\mu$ g/ml) на пупочные

эндотелиальные клетки, увеличение апоптоза этих клеток. Однако блокирование bFGF привело к некоторому увеличению VEGF [15].

По результатам case-control study применение бисфосфонатов с целью профилактики и лечения остеопороза снижает риск развития РМЖ на 30% [16].

Таким образом, **показанием для терапии бисфосфонатами** в настоящее время являются:

- костные метастазы распространенных злокачественных опухолей и миеломная болезнь;
- лечение и профилактика болевого синдрома при литических метастазах;
- профилактика и снижение риска деформаций и патологических переломов, компрессии спинного мозга;
- снижение потребности в проведении лучевой терапии или оперативных вмешательств на кости;
- лечение и профилактика гиперкальциемии.

Продолжаются исследования по изучению терапии бисфосфонатами с целью профилактики метастазов в кости у больных раком молочной железы.

Все бисфосфонаты характеризуются наличием бисфосфоновой структуры, обеспечивающей активное связывание с костным матриксом, и боковой цепи, определяющей особенности механизма действия, спектр лечебных и побочных эффектов.

**Побочными реакциями** при лечении бисфосфонатами являются диспепсия (менее 10%), лихорадка и гриппоподобные состояния (около 10%), транзиторная гипокальциемия, местные реакции (боль, отечность, гиперемия), головные боли, зуд, сыпь, гематурия, асептический остеонекроз челюсти.

Первые упоминания о возникновении остеонекроза появились в литературе в 2001-2003 годах. Это были па-

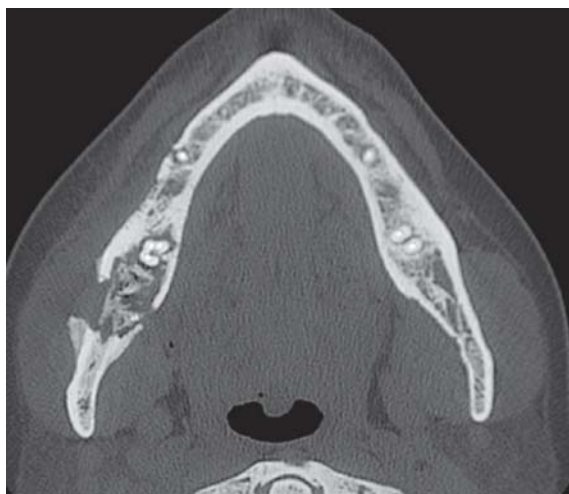


Рис.3. Асептический некроз челюсти при использовании бисфосфонатов.

циенты, получавшие нитрогенсодержащие препараты (памидронат, золендронат) и в 80% случаев этому предшествовали стоматологические вмешательства.

С целью профилактики остеонекроза челюсти рекомендуется задержка начала введения бисфосфонатов до санации ротовой полости и заживления слизистой, систематическое полоскание с хлоргексидином, «ограничение продолжительности лечения бисфосфонатами 2 годами у больных с эффектом лечения и стабилизацией» (ASCO practical guidelines 2007).

Пример остеонекроза челюсти приведен на рисунке 3.

Принципы лечения больных с бисфосфонатным остеонекрозом включают в себя следующие мероприятия [14]:

- больной должен наблюдаться одновременно онкологом и челюстно-лицевым хирургом.
- на первых этапах желательно отказаться от хирургического лечения. В крайнем случае операция должна быть ограничена удалением острых краев лунки и явно нежизнеспособных тканей.
- обязательно проведение антибактериальной терапии. Показано применение антибиотиков широкого спектра действия. В то же время необходимо исследование микрофлоры, так как в зоне остеонекроза наряду с бактериями могут присутствовать грибы, а также вирусы, что требует соответствующей коррекции лечения.
- при затяжном течении процесса желательно сделать перерыв в приеме препарата на 2-4 месяца. Описаны слу-

чай, когда этого бывало достаточно для купирования процесса.

- больной может пользоваться старыми протезами после соответствующей корректировки. Установка имплантатов категорически противопоказана.

- если без хирургического лечения обойтись не удастся, то прием препаратов должен быть прекращен.

Противопоказанием для лечения бисфосфонатами являются повышенная чувствительность к препаратам, почечная недостаточность, беременность и лактация.

**Таким образом,** по рекомендациям ASCO 2011 года, терапия бисфосфонатами показана для пациентов с доказанными метастазами в костях. Рекомендовано введение деносуаба 120 мг подкожно каждые 4 недели, или внутривенные инфузии памидроната 90 мг за не менее чем 2 часа, или золендроновой кислоты 4 мг за не менее чем 15 минут каждые 3-4 недели. Данных о превосходстве какого-либо из препаратов в настоящий момент недостаточно. Креатинин сыворотки должен проверяться перед каждым введением. При клиренсе креатинина более, чем 60 мг/минут, коррекции дозы не требуется. Все пациенты должны регулярно наблюдаться у стоматолога и избегать общих хирургических вмешательств в ротовой полости.

Использование биохимических маркеров, с целью прогнозирования эффективности использования бисфосфонатов не рекомендуется. Рекомендуется продолжать лечение препаратами этой группы до значительного ухудшения общего состояния больного.

## Список литературы

1. Возный Э.К. Применение бисфосфонатов в клинической практике / Вторая ежегодная Российская онкологическая конференция. – М., 1998. – С.12-15.
2. Колеман Р.Е. Бисфосфонаты при лечении больных ранним и диссеминированным раком молочной железы. Настоящее и будущее / Третья ежегодная Российская онкологическая конференция. – СПб., 1999. – С.47-49.
3. Anna A. Phase II Cabozantinib Trial in Patients with Advanced Solid Tumors and Bone Metastase // ASCO. – 2011.
4. Aredia. Prooduct monograph – Novartis Pharma AG, Basel. – 1999. – P. 44
5. Berenson J., Lichtenstein A., Porter L. et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol.334. – P.488.
6. Body J., Diel I., Lichinitser M. et al. MF 4265 Study Group. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal

complications in patients with breast cancer and bone metastases // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol.14(9). – P.1399.

7. *Body J., Diel I., Lichinitzer M. et al.* Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo controlled phase III studies // *Brit. J. Cancer.* – 2004. – Vol.90. – P.1133.

8. *Brown J., Neville-Webbe H., Coleman R.E.* The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2004. – Vol.11. – P.207.

9. *Conte P. et al.* Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial // *J.Clin.Oncol.* – 1996. – Vol.14. – P.2552-2559.

10. *Diel I. et al.* Improvement of bone pain, quality of life and survival time of breast cancer patients with metastatic bone disease treated with intravenous ibandronate // *Europ. J. Cancer.* – 1999. – Vol.35 (Suppl 4). – S83 (abstr.269).

11. *Escalante C., Bonin S.* Oncologic emergencies / *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach* / Ed By R.Pazdur, L.R.Coia, W.J.Hoskins, L.D.Wagman. PRR Huntington, NY. – 1996-1997. – P.701-718.

12. *Hillner B., Ingle J., Berenson J. et al.* American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.4042.

13. *Kanis J. et al.* Clodronat decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. – *Bone.* – 1996. – Vol.19. – P.663-667.

14. *Montebugnoli L., Felicetti L., Messi D., Pizzi Gallo A., Pelliccioni G., Marchetti C.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2007, Oct. – Vol.104. – №4. – P.473-477.

15. *Morgan C., Jeremiab S., Wagstaff J.* Metronomic administration of ibandronate and its anti-angiogenic effects in vitro // *Microvasc Res.* – 2009, Dec. – Vol.78(3). – P.453-458.

16. *Newcomb P., Trentham A. et Hampton J.* // *Brit. J. Cancer.* – 2010. – Vol.102. – P.799-802.

17. *Ottewell P., Lefley D., Cross S.* Sustained inhibition of tumor growth and prolonged survival following sequential administration of doxorubicin and zoledronic acid in a breast cancer model // *Int. J. Cancer.* – 2010, Jan 15. – Vol.126(2). – P.522-532.

18. *Rosen L., Gordon D., Kaminski M. et al.* Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast cancer: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial // *Cancer.* – 2003. – Vol.98. – P.1735.

19. *Rosen L., Gordon D., Tchekmedyian S. et al.* Long term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo controlled trial // *Cancer.* – 2004. – Vol.100. – P.2613.

20. *Saad F., Gleason D., Murray R. et al.* Long term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with advanced prostate cancer and bone metastasis // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2004. – Vol.96. – P.879.

21. *Saarto T. et al.* Clodronate improves bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients, treated with adjuvant antioestrogens // *Brit. J. Cancer.* – 1997. – Vol.75. – P.602-605.

22. *Scott L., Muir J.* Denosumab, a RANK Ligand Inhibitor for Prevention of Skeletal-Related Events Due to Bone Metastases From Solid Tumors in Adults // *Drugs.* – 2011, May 28. – Vol.71. – P.8.

23. *Thurlimann et al.* Pamidronate for pain control in patients with malignant osteolytic bone disease: a prospective dose-effect study // *Support Care Cancer.* – 1994. – Vol.2. – P.61-65.

24. *Woitge H. et al.* Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices // *J.Bone a. Miner. Rec.* – 1999. – Vol.14. – P.792-801.