

ЛЕЧЕНИЕ СКЕЛЕТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

В.В. Птушкин

Отдел подростковой и возрастной гематологии и онкологии ФГУ
«Федеральный научный клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Росздрава

Миеломная болезнь часто приводит к скелетным осложнениям — литическим дефектам с патологическими переломами, гиперкальциемии и остеопорозу. В основе этого действия опухолевых плазматических клеток лежит их способность стимулировать остеокласты — клетки осуществляющие резорбцию костной ткани. Повышенная резорбция костного матрикса за счет активации остеокластов протекает одновременно со снижением активности клеток синтезирующих костный матрикс клеток — остеобластов.

Долгие годы борьба с последствиями неблагоприятного воздействия клеток миеломы на костную ткань носила симптоматический характер — местная лучевая терапия, хирургическая реконструкция кости, особенно при поражениях позвоночника, и обезболивание. В последние годы к этому арсеналу добавились бисфосфонаты — группа препаратов, тормозящих активность остеокластов и способствующих укреплению костной ткани. Результаты контролируемых исследований показали, что такие препараты как клодронат, памидронат и золедронат, значительно снижают вероятность костных осложнений у больных множественной миеломой. Памидронат и золедронат оказались наиболее активными, но при этом длительное использование золедроновой кислоты чаще приводило к развитию такого неблагоприятного осложнения, как остеонекроз челюсти. В рекомендациях ASCO указывается на целесообразность длительного использования памидроната или золедроната у больных с миеломной болезнью и скелетными осложнениями.

Ключевые слова: миеломная болезнь, скелетные осложнения, бисфосфонаты, клодронат, золедронат, памидронат

TREATMENT OF BONE COMPLICATIONS IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

V.V. Ptushkin

Department of adolescent and adult hematology and oncology of Federal State Enterprise «Federal Research Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Russian Public Health, Moscow

Multiple myeloma frequently leads to bone complications characterized by the presence of lytic defects with high incidence of pathologic fractures, hypercalcemia and osteoporosis. The basic cause of this effect lies in the ability of malignant plasmatic cells to stimulate osteoclasts which are cells participating in the process of resorption of osseous tissue. Increased resorption of osseous matrix by means of osteoclasts activation runs concurrently with the process of decrease of activity of osteoblasts which are cells synthesizing osseous matrix of the bones.

It has been a long time since the efforts to cope with consequences of unfavorable influence of myeloma cells on osseous tissue has been under way mainly by symptomatic means: local radiotherapy, surgical reconstruction of the bone, especially in cases of vertebral involvement, and anesthesia. Recently new weapon has been added to the arsenal for treatment of bone complications: bisphosphonates which are agents inhibiting the activity of osteoclasts and thus promoting the consolidation of the bones. Results of controlled clinical trials showed that such a medications as clodronate, pamidronate and zoledronate considerably decrease the incidence of bone complications in patients with multiple myelomas. Pamidronate and zoledronate turned out to be more active, at the same time long term usage of zoledronic acid can lead to development of such an adverse complication as osteonecrosis of jaw. The ASCO recommendations indicates the appropriateness of long term use of pamidronate or zoledronate in patients with multiple myelomas and bone complications.

Key words: multiple myeloma, bone complications, bisphosphonates, clodronate, zoledronate, pamidronate

Множественная миелома (ММ), или миеломная болезнь, представляет собой злокачественное прогрессирующее лимфопролиферативное заболевание, субстратом которого являются постгерминальные долгоживущие плазматические клетки [1]. Эти клетки мигрируют в костный мозг, где их существование поддерживается стромой. Миелома составляет около 10% от всех случаев гематологических новообразований. В 2002 г. в Российской Федерации было выявлено 2053 новых случая ММ, и в 3—4 раза большее количество пациентов находится под наблюдением гематологов или получает лечение.

Клиническая симптоматика ММ определяется инфильтрацией костного мозга неоплазированными плазматическими клетками и продукцией ими моноклонального белка. Инфильтрация приводит к вытеснению нормальных клеток-предшественников гемопоэза и сопровождается цитопенией и снижением содержания поликлональных иммуноглобулинов вследствие сокращения числа нормальных плазматических клеток. Однако, кроме этого, клетки опухоли могут оказывать разрушающее действие на костную ткань, вызывая литические дефекты, патологические переломы, гиперкальциемию и остеопороз. В основе данного эффекта лежит способ-

ность клеток миеломы стимулировать остеокласты — клетки, осуществляющие резорбцию костной ткани. Подобная стимуляция реализуется за счет продукции клетками миеломы лиганда рецептора, активирующего ядерный фактор каппа-В (RANKL) [2]. Этот лиганд, взаимодействуя с рецептором на мембране предшественников остеокластов (RANK), способствует их развитию в зрелые активные клетки и предохраняет зрелые остеокласты от апоптоза. Помимо этого, миеломные клетки побуждают строму продуцировать интерлейкины 1 и 6 (макрофагальный фактор роста), способствующие выживанию самих опухолевых клеток и оказывающие стимулирующее действие на остеокласты [3—5]. Общее разрушительное действие миеломы на структуры кости поддерживается в том числе за счет ингибирования образования остеобластов, продуцирующих новую костную ткань. Это происходит благодаря продукции миеломными клетками белка DKK 1, останавливающего дифференцировку предшественников остеобластов [6]. В некоторых работах было показано, что у больных с миеломой выраженность литических костных дефектов тем сильнее, чем выше продукция ими DKK1-белка [7].

Чаше всего при миеломе поражается аксиальный скелет. Это связано в первую очередь с тем фактом, что кости аксиального скелета содержат большее количество костного мозга и, соответственно, содержащихся в нем опухолевых клеток. По частоте скелетные осложнения и связанные с ними лечебные процедуры при миеломе можно представить следующим образом: компрессия спинного мозга — 5%, необходимость хирургического пособия в связи с поражением костей — 7%, гиперкальциемия — 8%, необходимость радиотерапии — 22%, патологические переломы — 30%.

Клинически скелетные осложнения чаще всего проявляются в виде болей. Патофизиологическая основа этих болей до конца неясна. В качестве объяснений предлагаются как сам факт литического повреждения кости, так и продукция опухолью провоспалительных цитокинов и факторов роста (эндотелиального фактора роста и фактора роста нервных клеток), усиливающих болевую реакцию. Кроме того, болевые ощущения может вызывать опухолевая инфильтрация нервных волокон. При этом далеко не все костные дефекты приводят к появлению болей — 60—70% литических поражений скелета безболезненны [8]. Чаше всего боль отмечается при поражении костей основания черепа, позвоночника, таза, а также бедренной кости.

Деструкция костной ткани, вызываемая опухолью, значительно снижает способность кости противостоять физической нагрузке. Это приводит к микро-, а затем и макропереломам. Чаше всего страдают ребра и позвоночник, но нередко переломы и в костях, несущих значительную физическую нагрузку (бедренная, плечевая кости). Переломам

способствуют дефекты не только кортикальной, но и решетчатой части кости. Разработаны формулы на основе рентгенологической картины костных опухолевых дефектов (локализация, размеры, вовлечение кортикального региона), позволяющие в баллах рассчитать риск переломов [9].

Разрушение кости с высвобождением элементов костного матрикса, содержащего в большом количестве кальций, нередко приводит к гиперкальциемии. Гиперкальциемия на первом этапе протекает под маской неспецифических симптомов опухоли: слабость, анорексия и запоры. В последующем по мере нарастания выраженности электролитных нарушений возникают тошнота и рвота, жажда, полиурия и заторможенность вплоть до комы. Задержка эффективной специализированной помощи приводит к самым неблагоприятным последствиям для пациентов на фоне развития почечной недостаточности и нарушений сердечного ритма.

Компрессия спинного мозга и нервного сплетения конского хвоста относится, как и гиперкальциемия, к осложнениям, требующим экстренной помощи. Клинически компрессия чаще проявляется болезненностью, распространяющейся в том числе на области за пределами опухоли, усиливающейся при кашле, повышении давления воздуха в легких. Боль нередко усиливается ночью, что отличает ее от болевых ощущений при костном разрушении, которые ночью чаще стихают. Боль может носить радикулярный, опоясывающий характер, локализуясь в области грудной клетки или верхних отделов живота, а также распространяться на конечности. Обычно локальная боль предшествует радикулярной боли и неврологическим нарушениям (снижение чувствительности, мышечная слабость и паралич). При ретроспективном анализе клинических проявлений у 70 больных с компрессией спинного мозга отмечено, что мышечная слабость является наиболее частым симптомом (96%). За ней следуют боль (94%), сенсорные нарушения (75%) и расстройства в работе сфинктеров (61%) [10]. В этих случаях необходимы экстренные меры по диагностике и лечению.

Лечение

Радиотерапия. Радиотерапия является важным компонентом в комбинированном лечении миеломной болезни и при паллиативной помощи. В ранних работах показано куративное воздействие облучения у части больных с солитарными плазмацитомами, однако основное показание для этого метода — поражение кости, сопровождающееся болью. Большинство больных отмечают значительное снижение интенсивности болевых ощущений после облучения в дозе 3000 сGy 10—15 фракций [11]. Также показаниями для лучевой терапии являются: патологические переломы, компрессия спинного мозга, локальные неврологические проблемы, вызываемые ростом опухоли и крупные плазмацито-

мы мягких тканей. Радиотерапия может препятствовать появлению новых переломов позвоночника, однако применение метода сопровождается длительным повреждением костного мозга в облученных областях, что мешает проведению последующей химиотерапии.

Радионуклиды. Радионуклидная терапия чаще используется для лечения остеобластических метастазов с выраженным болевым синдромом, однако в нескольких исследованиях методика была использована при множественной миеломе и литических костных дефектах [12]. Эффективность радиофармпрепарата, включающего самарий 153 в комбинации с бортезомибом исследуется в настоящее время.

Хирургия. Хирургические вмешательства чаще осуществляются при угрожающих или произошедших патологических переломах, а также спинальной нестабильности. Использование вертебропластики для ликвидации спинальной нестабильности или при вертебральных компрессионных переломах оказалось недостаточно эффективным и сопровождалось высоким риском экстравазации цемента. Развитие минимально инвазивной методики стабилизации позвоночного столба, называемой кифопластикой (в отличие от вертебропластики при этом восстанавливается уменьшенная высота позвонка), показало значительно лучшие результаты с точки зрения качества жизни больных, однако в этой области требуются дополнительные исследования.

Использование бисфосфонатов. Бисфосфонаты — группа соединений, структурно близких к пирофосфату, участвующему в хранении кальция в матриксе костной ткани — оказывает тормозящее действие на разрушение кости остеокластами. Антирезорбтивный эффект наиболее активных азотсодержащих бисфосфонатов (памидронат, золендронат, ибандронат) реализуется благодаря их связыванию с кристаллами гидроксилапатита кальция матрикса кости с последующим поглощением остеокластами [14]. В остеокластах эти соединения тормозят фермент фанрезилдифосфатсинтазу [15], определяющий синтез ряда сигнальных молекул (Ras, Rac, Rho и Rab). Это, в свою очередь, нарушает регуляцию сигнальных путей, определяющих цитоскелетную организацию клетки, выживание, пролиферативную активность, что приводит к снижению активности остеокластов и их апоптозу [16, 17]. Бисфосфонаты также препятствуют фиксации остеокластов к костному матриксу и тормозят превращение моноцитов в макрофаги [18].

За последние 20 лет было проведено много клинических исследований по применению различных представителей класса бисфосфонатов у пациентов с миеломной болезнью. Целью этих исследований было выявление эффективности бисфосфонатов в профилактике костных осложнений. Среди этих препаратов наибольший эффект показали клодронат, памидронат и золендронат.

Клодронат в 2 крупных плацебо-контролируемых исследованиях у больных множественной миеломой продемонстрировал 50% снижение частоты появления новых костных поражений в течение 2 лет приема. Этот эффект не зависел от наличия литических очагов поражения кости на момент начала исследования. Через год от начала применения клодроната частота вертебральных и невертебральных переломов, время до возникновения невертебральных переломов и частота тяжелой гиперкальциемии были ниже в группе принимавших клодронат [19, 20]. Через 2 года статус больных в группе бисфосфоната был выше, а доля больных, испытывающих боль, ниже. В третьем исследовании частота переломов в группах применения клодроната и плацебо значимо не различалась [21].

Также несколько крупных плацебо-контролируемых исследований было проведено с памидронатом. В одном из них 392 пациента с множественной миеломой и литическими поражениями костей получали химиотерапию и 1 раз в 4 нед памидронат 90 мг или плацебо на протяжении 9 мес. Частота скелетных осложнений в группе применения памидроната составила 24% против 42% в группе плацебо ($p=0,001$). На протяжении времени исследования костные боли в группе применения памидроната значительно снизились, не было повышения потребности в использовании обезболивающих препаратов или ухудшения статуса по шкале ECOG. Напротив, в группе сравнения болевые ощущения прогрессировали, повысилась потребность в анальгетиках, снизился статус больных. Также у пациентов в группе плацебо отмечено снижение показателей качества жизни [22]. Переносимость памидроната была сопоставима с плацебо, и исследователи решили продлить его применение до 21 мес. Частота скелетных осложнений продолжала снижаться сильнее в группе бисфосфоната [23]. Интересно, что больные, получавшие вторую линию химиотерапии (исследование было стратифицировано на первичных и рецидивирующих/прогрессирующих), в случае назначения памидроната жили более долго (14 мес против 21 мес, $p=0,041$).

В еще одном исследовании 90 больных с ограниченными (I—IIА) стадиями множественной миеломы, не получавших до этого противоопухолевой терапии, были рандомизированно разделены на получавших памидронат инфузионно ежемесячно в течение 1 года или наблюдавшихся. Другого лечения пациенты не получали. При медиане наблюдения 52 мес (36—72 мес) выживаемость без прогрессирования составила в группе применения памидроната 25% против 26,8% в группе контроля ($p=NS$). В то же время среди больных, которым в связи с прогрессированием потребовалось проведение химио/радиотерапии, частота скелетных осложнений (остеолитические повреждения, патоло-

гические переломы и/или гиперкальциемия) была значимо ниже (40%), чем в группе контроля (81,8%) $p < 0,01$ [24].

Дульбегович в метаанализе на основе базы кохран на материале 11 исследований, включивших 2183 пациента, показал, что применение памидроната и клодроната значимо снижает риск вертебральных переломов, гиперкальциемии и боли у пациентов с множественной миеломой [25].

Несколько исследований также было проведено с золендронатом. В исследовании Berenson эффект золендроновой кислоты был сопоставим с эффектом памидроната по снижению частоты костных осложнений. В отличие от памидроната, который необходимо вводить в течение 2 ч, 15-минутная инфузия золендроната представляется более удобной для пациентов и медицинского персонала. В то же время вопрос о безопасности длительной терапии золендронатом оставался открытым. Для прямого сравнения эффективности и токсичности золендроната в дозе 8 мг и 4 мг и памидроната в дозе 90 мг было проведено контролируемое исследование [27]. Результаты его свидетельствуют о равной эффективности двух вариантов лечения для больных множественной миеломой с точки зрения общей частоты скелетных событий, включая гиперкальциемию ($p=0,593$), а также времени до первого костного события. Не различалась и переносимость препаратов. Около 10% больных в группах отменили лечение бисфосфонатами из-за токсичности. Частота нефротоксичности в группе применения золендроната, назначаемого в дозе 4 мг, и памидроната не различалась, хотя доза 8 мг оказалась значимо более нефротоксичной. Вероятность снижения почечной функции на фоне приема более высокой дозы оказалась существенной (относительный риск 2,187, $p=0,0001$). Авторы рекомендовали для дальнейшего использования дозу 4 мг как менее нефротоксичную при равной эффективности [28].

В последние несколько лет стали появляться описания случаев остеонекроза челюсти у больных, длительно получающих бисфосфонаты. Остеонекроз челюсти — это тяжелое осложнение, возникающее при применении бисфосфонатов [29], заключающееся в бессимптомном или чаще болезненном костном дефекте с отеком десны, появлении незаживающей язвы, выпадении зубов. При асимптоматическом течении часто присоединяется вторичная инфекция с формированием остеомиелита челюсти. Антибиотики бывают неэффективны. При начальных стадиях лечат консервативно, при поздних проводят оперативное пособие (резекция, некрэктомия). Анализ результатов лечения большого количества больных показал, что этот риск повышается для онкологических пациентов в среднем в 4 раза [30]. Среди предрасполагающих факторов некоторые авторы указывают длитель-

ность лечения внутривенными бисфосфонатами (до 10% к 4 годам) и применение золендроната (риск в 6—9 раз более высокий в сравнении с памидронатом) [31].

Американское общество клинических онкологов (ASCO) в своих рекомендациях 2007 г. для больных миеломной болезнью, имеющих выявленные при рентгенографии или других методах обследования остеолитическое поражение костей или компрессионные переломы позвонков, связанные с остеопенией, предпочтительной терапией считает введение памидроната в дозе 90 мг в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 2 ч или золендроната в дозе 4 мг в виде внутривенной инфузии продолжительностью 15 мин каждые 3—4 нед [32]. Учитывая данные Zervas и соавт. о повышении риска развития остеонекроза челюсти на фоне лечения золендронатом в сравнении с памидронатом, последний может быть предпочтительным до тех пор, пока не появятся какие-либо дополнительные данные о побочных эффектах лечения бисфосфонатами. Длительность этой терапии должна составлять 2 года. По истечении этого срока терапия бисфосфонатами может быть прекращена и возобновлена при появлении новых очагов костной деструкции. У части пациентов может быть индивидуально рассмотрен вопрос пролонгации терапии бисфосфонатами продолжительностью более 2 лет.

В связи с возможностью развития побочных эффектов со стороны почек в информационные материалы, прилагаемые к золендронату, были внесены рекомендации, согласно которым пациенты с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30—60 мл/мин) должны получать редуцированные дозы золендроната, без изменения продолжительности инфузии и интервалов между введением препарата. Золендронат не был исследован у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) и не рекомендован к применению в этой группе больных. Больным с обширным поражением костей и выраженной почечной недостаточностью [уровень креатинина в сыворотке более 3 мг/дл (265 мкм) или клиренс креатинина менее 30 мл/мин] рекомендовано назначение памидроната в дозе 90 мг в виде 4—6-часовой внутривенной инфузии. Хотя рекомендаций по снижению дозы у пациентов с наличием нарушений функции почек нет, Комитет рекомендует клиницистам в подобных случаях редуцировать дозу памидроната. Не следует вводить памидронат быстрее чем за 2 ч, а золендронат быстрее чем за 15 мин. Комитет рекомендует определять уровень креатинина в сыворотке крови перед каждым введением бисфосфонатов. Введение бисфосфонатов отменяется в случае развития у пациентов ухудшения функции почек, ассоциированного с назначением этих препаратов. Возобновление терапии возможно при вос-

становлении уровня сывороточного креатинина в пределах 10% от исходных значений.

Аналогичные рекомендации были разработаны и специалистами клиники Мэйо [33]. В этих рекомендациях, во многом совпадающих с рекомендациями экспертов ASCO, длительность лечения для больных, достигших полной или почти полной ремиссии, ограничивается 1 годом. При достиже-

нии частичной ремиссии, стабилизации или при прогрессировании длительность лечения должна составлять 2 года. В качестве препаратов первой линии также рекомендуется назначение памидроната или золедроната, а в случае рецидива поражения костей после отмены бисфосфонатов — возобновление лечения с использованием памидроната или клодроната.

Л и т е р а т у р а

1. Malpas J.S., Bergsagel D.E., Kyle R., Anderson K. Multiple Myeloma: Biology and Management. Oxford University Press: Oxford; 1998.
2. Hsu H., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3540—5.
3. Dankbar B., Padro T., Leo R. et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood* 2000;95:2630—6.
4. Abe M., Hiura K., Wilde J. et al. Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Blood* 2002;100:2195—202.
5. Donovan K.A., Lacy M.Q., Gertz M.A., Lust J.A. IL-1beta expression in IgM monoclonal gammopathy and its relationship to multiple myeloma. *Leukemia* 2002;16:382—5.
6. Silvestris F., Cafforio P., Calvani N., Dammacco F. Impaired osteoblastogenesis in myeloma bone disease: role of upregulated apoptosis by cytokines and malignant plasma cells. *Br J Haematol* 2004;126:475—86.
7. Tian E., Zhan F., Walker R. et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2483—94.
8. Front D., Schenk S.O., Frankel A., Robinson E. Bone metastases and bone pain in breast cancer: are they closely associated? *JAMA* 1979;242:1747—8.
9. Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosing impending pathological fractures. *Clin Orthoped Clin Res* 1989;249:256—64.
10. Hill M., Richards M.A., Gregory W.M. et al. Spinal cord compression in breast cancer: a review of 70 cases. *Br J Cancer* 1993;68:969—73.
11. Adamietz I.A., Schober C., Schulte R.W.M., et al. Palliative radiotherapy in plasma cell myeloma. *Radiother Oncol* 1991;20:111—6.
12. Iuliano F., Molica S., Abruzzese E. et al. Samarium-153 Sm-EDTMP and zoledronic acid present synergistic action and are able to control pain and significantly improve QOL in elderly patients with multiple myeloma [abstract 6737]. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings (Post Meeting Edition; July 15 Suppl)*;2004.
13. Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosing impending pathological fractures. *Clin Orthop* 1989;249:256—64.
14. Russell R.G.G. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:367—401.
15. Zhang F.L., Casey P.J. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem* 1996;65:241—69.
16. Ridley A.J., Hall A. The small GTP-binding protein Rho regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors. *Cell* 1992;70:389—99.
17. Ridley A.J., Paterson H.F., Johnston C.L. et al. The small GTP-binding protein, rac, regulates growth factor-induced membrane ruffling. *Cell* 1992;70:401—10.
18. Ebrahimpour A., Francis M.D. Bisphosphonate therapy in acute and chronic bone loss: physical chemical considerations in bisphosphonate-related therapies. In: Bijvoet O, Fleisch HA, Canfield RE, Russell RGG eds. *Bisphosphonates on Bones*. Amsterdam, Holland: Elsevier Science; 1995:125—36.
19. Heim M.E., Clemens M.R., Queisser W. et al. Prospective randomized trial of dichloromethylene bisphosphonate (clodronate) in patients with multiple myeloma requiring treatment: a multicenter study. *Onkologie* 1995;18:439—48.
20. McCloskey E.V., MacLennan C.M., Drayson M.T. et al. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998;101:317—25.
21. Lahtinen R., Laakso M., Palva I. et al. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 1992;340:1049—52.
22. Berenson J.R., Lichtenstein A., Porter L. et al. Efficacy of pamidronate in reducing the skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;334:488—93.
23. Berenson J., Lichtenstein A., Porter L. et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998;16:593—602.
24. Musto P., Falcone A., Sanpaolo G. et al. Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression-free survival in early-stage untreated myeloma: Results of a randomized trial. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1545—48.
25. Djulbegovic B., Wheatley K., Ross J. et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD003188.
26. Berenson J.R., Rosen L.S., Howell A. et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191—200.
27. Rosen L.S., Gordon D., Kaminski M. et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377—87.
28. Rosen L.S., Gordon D., Kaminski M. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735—44.
29. Durie B.G., Katz M., McCoy J., Crowley J. Osteonecrosis of the jaws in myeloma: Time dependent correlation with Aredia and Zometa use. *Blood* 2004;104(ASH Annual Meeting Abstracts):756.
30. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115—17.
31. Zervas K., Verrou E., Teleioudis Z. et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single center experience in 303 patients. *Brit J of Haemat* 2006;134:620—23.
32. Kyle R.A., Yee G.C., Somerfield M. et al. ASCO 2007 clinical practice guidelines update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma *J Clin Oncol* 2007;25:2464—72.
33. Lacy M.Q., Dispenzieri A., Gertz M.A. et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1047—53.