

МАРКЕРЫ ОСТЕОДЕСТРУКЦИИ И ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПОМЕГАРЫ (ПАМИДРОНАТ) У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ЛИТИЧЕСКИМИ КОСТНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ

В.В. Лунин¹, Е.В. Юрова¹, О.А. Кудрявцева¹, С.В. Миненко², В.В. Птушкин²

¹ГКБ им. С.П. Боткина, Москва;

²Отдел подростковой и возрастной гематологии и онкологии ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, Москва

Контакты: Светлана Владимировна Миненко svetlanaminenko@yandex.ru

Данное исследование проводилось с целью выявления влияния дженерического препарата памидроновой кислоты (помегара) на маркеры остеодеструкции и показатели качества жизни у пациентов с множественной миеломой и литическими поражениями костей. Для этого до начала исследования и через каждые 4 недели после введения помегары на протяжении 16 недель определялась концентрация СТХ крови и деоксиридинолина мочи. Кроме этого у пациентов мониторировалась интенсивность симптоматики опухоли по опросникам MDASI и FACT и исследовалась выраженность болевого синдрома по аналоговой шкале.

Восемнадцать пациентов закончили исследование. Показатели маркеров костной резорбции (СТХ в сыворотке крови и ДПИД в моче) существенно снизились после четвертой инъекции помегары, составив для СТХ 33% от медианы его исходного значения ($p < 0,05$) и для ДПИД — 73% ($p=NS$). Статистически значимое улучшение интегрального показателя качества жизни в сравнении с исходными показателями зарегистрировано к 12-й неделе лечения ($p < 0,05$). Большинство выявленных в исследовании побочных действий были легкой и промежуточной степени тяжести и не потребовали отмены препарата. Общая частота и спектр осложнений (лихорадка, скелетно-мышечные боли и др.) соответствовали аналогичным показателям, выявленным в крупных контролируемых исследованиях по применению бисфосфонатов при множественной миеломе. Тщательный мониторинг функции почек при терапии помегарой не показал существенного отрицательного влияния на почечную функцию, в том числе у больных с исходным ее поражением.

Полученные в данном, ограниченном по объему, исследовании результаты позволяют сделать вывод о том, что применение помегары у пациентов с множественной миеломой и остеолитическими поражениями костей сопровождается снижением интенсивности остеодеструкции, улучшением качества жизни и снижением выраженности болевого синдрома. Переносимость препарата принципиально не отличалась от переносимости оригинального памидроната, показанного в контролируемых исследованиях.

Ключевые слова: множественная миелома, поражение костей, бисфосфонаты, памидроновая кислота, качество жизни, нефротоксичность

OSTEODESTRUCTION MARKERS AND QUALITY OF LIFE PARAMETERS AT POMEGERA (PAMIDRONATE) TREATMENT IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS WITH LYTIC BONE LESIONS

V.V. Lunin¹, Ye.V. Yurova¹, O.A. Kudryavtseva¹, S.V. Minenko², V.V. Ptushkin²

¹Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

The aim of the given study is investigation of influence on osteodestruction markers and quality of life parameters of therapy with generic preparation of pamidronic acid (pomegara) in patients with multiple myeloma (MM) and lytic bone lesions. For this purpose prior to the beginning of the study and every 4 week after pomegara injection throughout 16 weeks blood CTX (terminal crosslinking telopeptide of type I collagene) concentration and urine DPD (deoxypyridinoline) were detected. In addition monitoring of tumor symptoms intensity using MDASI (M.D. Anderson Symptom Inventory) and FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) questionnaires was conducted and pain intensity was also investigated using analogue scale.

Study is finished in eighteen patients. Bone resorption markers (serum CTX and urine DPD) have essential decreased after fourth pomegara injection to 33% of median initial value for CTX ($p < 0.05$) and to 73% — for DPD ($p=ns$). Statistically significant increasing of integrated quality of life parameter in comparison with initial value is registered by 12th week of treatment ($p < 0.05$). The majority of pomegara side effects were mild and moderate severity and preparation cancelling has not necessary. The frequency and spectrum of complications (fever, skeletal and muscular pain, etc.) corresponded to the similar parameters revealed in large controlled studies of bisphosphonate treatment in MM. Careful monitoring of renal function during pomegara treatment has not shown significant negative effect, including patients with initial renal involvement.

According to data received in this restricted volume study we can conclude that pomegara treatment in patients with MM and lytic bone lesions result in decrease of bone destruction, quality of life improvement and decrease severity of pain. Drug acceptability did not principally differ from original pamidronate shown in controlled studies.

Key words: multiple myeloma, bone lesion, bisphosphonates, pamidronic acid, quality of life, nephrotoxicity

Множественная миелома (ММ) составляет около 10% всех случаев гематологических новообразований. В РФ ежегодно заболевает около 2000 человек. Субстратом этой опухоли являются долгоживущие плазматические клетки, накапливающиеся в основном в костном мозге и продуцирующие моноклональные иммуноглобулины или их фрагменты [1]. Опухолевая инфильтрация приводит к вытеснению клеток-предшественников гемопоэза, сопровождаясь в продвинутых стадиях болезни цитопенией и снижением содержания поликлональных иммуноглобулинов вследствие сокращения числа нормальных плазматических клеток. Однако кроме этого клетки миеломы могут оказывать разрушающее действие на костную ткань. Диффузная остеопения и/или литические дефекты наблюдаются у 85% больных ММ. В основе данного эффекта лежит способность клеток миеломы стимулировать остеокласты — клетки, осуществляющие резорбцию костной ткани [2–4].

Деструкция костной ткани значительно снижает ее прочность, что приводит к микро-, а затем и к макропереломам и сопровождается выраженным болевым синдромом со снижением качества жизни. Разрушение кости с высвобождением элементов костного матрикса, содержащего кальций, нередко приводит к гиперкальциемии. Гиперкальциемия не имеет четких клинических проявлений, протекая под маской общих симптомов опухоли, — слабость, анорексия, запоры. В то же время нарастание тяжести электролитных нарушений может стать причиной смерти вследствие нарушений сердечного ритма и почечной недостаточности. Предсказать развитие этого осложнения сложно в связи с отсутствием четких радиологических признаков активности разрушения кости в каждый конкретный момент времени. Относительно специфично определить интенсивность остеолизиса помогают биохимические маркеры, уровень которых в крови или в моче коррелирует и с клиническими проявлениями остеодеструкции. Такими маркерами явились аминотерминал и карбокситерминал телопептидов коллагена I типа (NTX I и CTX I соответственно), а также фрагмент поперечных связей молекул коллагена деоксипиридинолин (ДПИД), которые высвобождались в кровь и мочу при разрушении кости остеокластами [5, 6]. Содержание этих маркеров в крови и моче в некоторых исследованиях существенно повышалось при развитии метастазов в кости, прогрессировании болевого синдрома и, напротив, снижение их содержания сопровождалось ослаблением болевой реакции,

сокращением частоты переломов и увеличением общей выживаемости [7]. В ряде работ содержание концевых телопептидов коллагена в крови или моче использовалось в качестве суррогатных маркеров выраженности костного ремоделирования, позволяя получать информацию об эффективности лечения (торможение остеодеструкции) существенно раньше, чем при стандартном накоплении определенного числа костных событий [8].

В качестве одного из главных методов лечения костных метастазов, наряду с цитостатическим и лучевым подходами, используют бисфосфонаты. Бисфосфонаты — пирофосфат-подобные молекулы — тормозят разрушение кости остеокластами. Антирезорбтивный эффект наиболее активных азотсодержащих бисфосфонатов (памидронат, золедронат, ибандронат) реализуется благодаря их связыванию с кристаллами гидроксиапатита кальция матрикса кости с последующим поглощением остеокластами, что сопровождается снижением их активности и гибелью [9–11].

За последние 20 лет было проведено много клинических исследований применения различных классов бисфосфонатов у пациентов с ММ. Среди этих препаратов наибольший эффект по снижению частоты переломов, гиперкальциемии и болевого синдрома показали памидронат и золедронат [12, 13]. Они оказались сопоставимы и в сравнительном исследовании с точки зрения общей частоты скелетных событий, включая гиперкальциемию [14]. Переносимость препаратов существенно не различалась — 10% отмены из-за побочных действий. В то же время применение памидроната в отличие от золедроната оказалось безопасным у больных с тяжелыми поражениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) [15], а при длительном применении памидронат реже вызывал остеонекрозы челюсти [16, 17]. Это, по мнению ряда экспертов, может дать ему преимущество при лечении больных с ММ, у которых чаще поражаются почки и требуется длительное (2 года и более) применение бисфосфонатов [18, 19]. Недостатком памидроната является необходимость 90-минутной инфузии в отличие от золедроната, который можно вводить в течение 15 минут.

Окончание срока патентной защиты на бисфосфонаты (аредиа (памидронат), Новартис и зомета (золедронат), Новартис) позволяет многим компаниям производить и продавать эти препараты по низким ценам. В то же время эффективность и безопасность дженерических препаратов остается вопросом дискуссионным из-за отсутствия необходи-

мости дополнительных клинических исследований для начала их использования. С целью определения безопасности и эффективности применения дженерического памидроната (помегара) было проведено данное пострегистрационное исследование.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе гематологического отделения городской клинической больницы и было утверждено локальным этическим комитетом. Пациенты должны были соответствовать следующим критериям: иметь диагноз ММ, подтвержденный иммунохимическим исследованием крови, цитологическим исследованием костного мозга и наличием остеолитических очагов выявляемых рентгенологически. Предполагаемое время жизни больных должно было превышать 6 мес, общесоматический статус по ECOG ≤ 2 . Учитывая возможность влияния системной противоопухолевой терапии на показатели качества жизни и некоторые маркеры остеодеструкции, не позволялось вносить изменения в схему лечения за месяц до начала введения бисфосфоната или менее чем через 4 недели после последней инфузии препарата, если не отмечалось признаков прогрессии заболевания. Всего было включено 19 пациентов с ММ и остеолитическими поражениями. Средний возраст пациентов составил 64,1 (43–70) года. Клинические характеристики больных представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинические характеристики больных

Характеристика	Число больных
Стадия	
IIA	2
IIIA	10
IIIV	7
Общесоматический статус	
0	1
1	8
2	10
Патологические переломы в анамнезе	1
Необходимость в назначении анальгетиков до введения помегары	6
Противоопухолевое лечение до назначения помегары	19
Лучевая терапия	19
Химиотерапия	14
Гормональная терапия	1
Противоопухолевое лечение на фоне приема помегары	19

Всем больным, включенным в исследование, на фоне проводимой противоопухолевой терапии, внутривенно в течение 90 мин вводилась помегара (памидроновая кислота) в дозе 90 мг с интервалом в 28 дней. Четыре введения получили 17 пациентов, 3 введения – 1 и 1 введение – 1.

Для определения эффективности и безопасности препарата у пациентов с миеломой и литическими костными поражениями методом ферментного иммунного анализа (EIA) был исследован уровень СТХ сыворотки крови и ДПИД мочи до начала, а затем через каждые 4 нед после введения помегары в течение 4 мес лечения. Одновременно с этим до начала лечения и в течение 4-месячной терапии все больные ежемесячно заполняли опросники состояния функциональных параметров при проведении противоопухолевой терапии и выраженности симптомов (MDASI и FACT) для оценки качества жизни [20, 21]. Качество жизни пациентов оценивалось по следующим профилям: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психическое здоровье. Также у больных определяли интенсивность болевого синдрома (выраженность боли по визуальной шкале ВАШ [28] и количество принимаемых анальгетических препаратов). Безопасность препарата устанавливалась по количеству побочных эффектов, изменению стандартных лабораторных параметров, а также по уровню альбуминурии (нефротоксичность). Степень выраженности побочных действий оценивали по критериям Национального института рака США (the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 3.0). Определение биохимических маркеров остеодеструкции и уровня альбуминурии проводилось в лаборатории биохимии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва (Л.В. Любимова), обработка полученных данных и параметров качества жизни и выраженности симптомов проводилась в Межнациональном центре исследования качества жизни, Санкт-Петербург (Т.И. Ионова).

Результаты

При анализе содержания маркеров остеодеструкции на фоне лечения препаратом помегара было показано, что у 12 из 17 пациентов, получивших все 4 запланированные инфузии, отмечено снижение уровня СТХ в сыворотке. Содержание ДПИД в моче снизилось у 3 из 13 больных, у которых было проведено данное исследование (суммарно снижение 1 или 2 маркеров – 71%). Степень снижения СТХ в сыворотке оказалась выраженной, составив 2/3 от медианы его исходного содержания ($p < 0,05$). Показатели маркеров костной резорбции в сыворотке крови и моче до назначения помегары и после 4-й инъекции представлены в таблице 2. Медиана содер-

жания маркеров после 4-й инъекции препарата дана в виде процентной доли от количества маркера перед 1-й инъекцией. Уровень маркера (медиана содержания СТХ и ДПИД) до начала исследования принят за 100%.

Таблица 2. Динамика изменений маркеров остеодеструкции

Маркер	Содержание маркера		
	До назначения помегары		После 4-й инъекции помегары
	Медиана (абс. диапазон)	Медиана, %	Медиана, %
СТХ (n=17)	0,5 (0,2 – 3,31)	100	33
ДПИД (n=13)	8,4 (4,3 – 21,0)	100	73

Для характеристики динамики выраженности боли у каждого пациента регистрировали изменения ее интенсивности по аналоговой шкале болевой самооценки (LAS) в сравнении с этим же показателем до назначения помегары. Динамика выраженности боли на фоне противоопухолевой терапии в комбинации с помегарой представлена в таблице 3.

У большинства больных за время наблюдения зарегистрировано снижение или стабилизация интенсивности боли. Необходимо отметить, что интенсивность боли у пациентов со стабилизацией была незначительной. При оценке потребности больных в приеме анальгетиков (I группа ВОЗ – нестероидные противовоспалительные препараты) было отмечено уменьшение дозы или отмена препаратов, принимавшихся с целью обезболивания, у 8 из 18 больных (44%).

Наибольшая деформация профилей качества жизни отмечалась до назначения помегары. После 2-й, 3-й инъекции препарата наблюдалось уменьшение компрессии и деформации профилей качества жизни по большинству шкал. Динамика интегрального показателя (ИП) качества жизни больных на фоне противоопухолевой терапии в комбинации с помегарой представлена на рисунке 1.

Как видно из рисунка, самое низкое значение ИП качества жизни отмечалось до назначения помегары. На фоне противоопухолевой терапии в комбинации

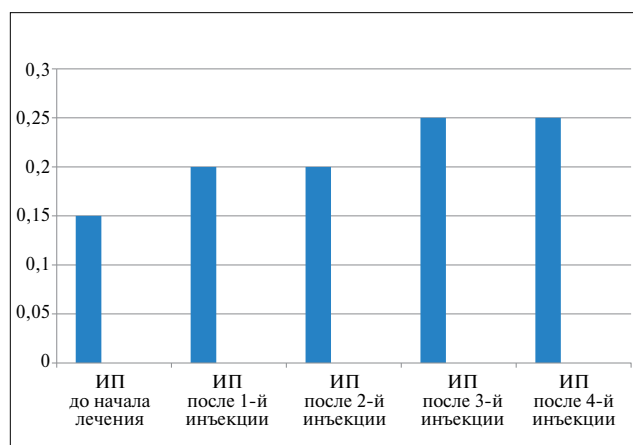


Рис. 1. Динамика интегрального показателя качества жизни

с бисфосфонатом происходило улучшение ИП качества жизни. Статистически значимое улучшение в сравнении с исходными показателями зарегистрировано после 3-й инъекции препарата ($p < 0,05$).

Токсичность лечения

Большинство выявленных в исследовании побочных действий были легкой и промежуточной степени тяжести и не потребовали отмены помегары. Общая частота и спектр осложнений соответствовали аналогичным показателям, выявленным в крупных контролируемых исследованиях по применению бисфосфонатов (памидроната и золедроната) при ММ [22]. Наиболее частые осложнения, выявленные в исследовании (анемия, артериальная гипертония и нейропатия), скорее можно связать с основным заболеванием (анемия) или предшествующим и настоящим противоопухолевым лечением (нейропатия). Целевые осложнения, характерные для бисфосфонатов назначаемых внутривенно (лихорадка и скелетно-мышечные боли), наблюдались в исследовании соответственно с частотой 11% и 6%, что не превышает аналогичных показателей в контролируемых исследованиях (20–30%). Один пациент в исследовании погиб через 3 нед после 1-го введения помегары, однако причина смерти (острая сердечно-сосудистая недостаточность с множественными сопутствующими заболеваниями) не связана с применением препарата.

Таблица 3. Интенсивность болевого синдрома на фоне противоопухолевой терапии в комбинации с помегарой

Изменение выраженности боли	После 1-й инъекции помегары N=12 (100%)		После 2-й инъекции помегары N=13 (100%)		После 3-й инъекции помегары N=13 (100%)		После 4-й инъекции помегары N=13 (100%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Снижение выраженности боли	2	17	2	15	2	15	2	15
Стабилизация	9	75	8	62	8	62	7	54
Нарастание болевого синдрома	1	8	3	23	3	23	4	31

Таблица 3. Интенсивность болевого синдрома на фоне противоопухолевой терапии в комбинации с помегарой

Побочные реакции (ПР)	Количество больных с ПР различной степени тяжести (NCI-CTC 3.0)				Число больных с ПР (%)
	I	II	III	IV	
Анемия	4	1			5 (29,4)
Артериальная гипертензия	3	1			4 (22,2)
Нейропатия	3				3 (19,5)
Лихорадка	1		1		2 (11,1)
Транзиторные боли в костях	1				1 (5,9)
Головная боль	1				1 (5,9)
Гастрит	1				1 (5,9)
Слабость	1				1 (5,9)
Бессонница	1				1 (5,9)

Анализ безопасности помегары включал исследование функции почек в процессе лечения. С этой целью осуществлялся мониторинг клиренса креатинина и соотношение альбумин/креатинин в моче. Последний тест является высокочувствительным показателем, позволяющим выявить начальные стадии почечной недостаточности. Небольшие размеры молекулы альбумина дают возможность этому протеину одним из первых секретироваться в мочу при поражении нефрона. Креатинин, поступающий в относительно стабильном количестве в мочу независимо от ее суточного объема, служит ориентиром, позволяющим вносить корректирующий коэффициент при измерении суточной или разовой альбуминурии. Этот тест в настоящее время широко применяется при мониторинге ранних изменений почек у пациентов с сахарным диабетом или артериальной гипертензией [23].

Уровень альбуминурии был исследован у 15 больных до начала лечения помегарой и у 11 из них имеются результаты теста на протяжении всего периода терапии. До назначения помегары 8 из 15 (53%) больных имели нормальные показатели альбумина мочи. У 5 больных этот показатель был увеличен умеренно, составив 0,9–21,3 мг/г. У 2 пациентов отмечено существенное превышение нормальных показателей (160 и 286 мг/г). После 4-го введения помегары у 1 больного с нормальным исходным уровнем показателя выявлено двукратное превышение нормы. Среди больных с исходно повышенным уровнем альбуминурии введение препарата привело к нарастанию альбуминурии у 1 пациента. Напротив, у пациентов с очень высоким исходным показателем теста лечение помегарой не сопровождалось прогрессией альбуминурии. Анализ

уровня креатинина в процессе лечения не выявил существенной динамики. Медиана этого показателя, изначально составившая 90 мкмоль/л, не претерпела существенного изменения в процессе лечения и составила 97 мкмоль/л ($p=NS$). Максимальное снижение клиренса креатинина в процессе лечения составило 85 мкмоль/л.

Обсуждение

Применение бисфосфонатов является стандартной практикой у пациентов с ММ и очагами литической остеодеструкции. В целом ряде исследований показана способность клодроната, памидроната и золедроната существенно снижать у этих больных риск переломов, гиперкальциемии и болевого синдрома. Американским обществом клинических онкологов (ASCO) рекомендовано использование памидроната или золедроната (как наиболее активных при этом заболевании) в течение 2 лет всем больным с ММ [18]. На данном этапе важным является применение имеющихся рекомендаций наиболее рациональным образом, включая экономию ресурсов. Одним из путей достижения этого результата является использование дженерических препаратов, предлагаемых различными производителями, как правило, существенно дешевле, чем оригинальные. Дискуссионным остается вопрос эквивалентности новых препаратов оригинальным с точки зрения эффективности и безопасности. В большинстве стран не требуется проведения формализованных исследований и производители, предъявляя формально идентичную молекулу, автоматически получают разрешение на использование нового препарата по всем тем показаниям, по которым был зарегистрирован оригинальный препарат. На деле производство лекарственной формы технологически может приводить к определенным различиям, способным хоть и незначительно, но влиять на биодоступность и токсичность конечного продукта [24, 25].

Бисфосфонаты — группа препаратов, обладающих широким спектром побочных действий, что может привести к отмене препарата у каждого 10-го пациента. Существенна и способность бисфосфонатов снижать почечную функцию, страдающую у этих больных вследствие основного заболевания. С этой точки зрения нам представилось важным провести исследование эффективности и, особенно, безопасности помегары — дженерического препарата памидроновой кислоты (Астра Зенека).

Полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии помегары на содержание некоторых маркеров остеодеструкции. Медиана содержания СТХ на протяжении лечения снизилась до 33% от ее исходного значения. Медиана уровня ДПИД не претерпела такого изменения (73%), однако, по мнению ряда специалистов, данный маркер является менее чувствительным и по отношению к таким кли-

ническим показателям как болевой синдром или ИП качества жизни в сравнении с уровнем фрагментов тепепептидов коллагена I типа (СТХ и NTX) [7]. В настоящем исследовании выраженность клинических проявлений остеодеструкции (боль, снижение качества жизни) имела тенденцию к ослаблению на фоне терапии помегарой. Существенная доля пациентов (8 из 18) снизила дозу анальгетиков, у большинства больных повысился ИП качества жизни. Безусловно, эффект отмечался далеко не у всех. У части больных болевой синдром на фоне лечения усилился, что в какой-то мере совпадало с отсутствием признаков торможения остеодеструкции. Бисфосфонаты не способны полностью и навсегда остановить процесс разрушения кости опухолевыми клетками. У большинства больных рано или поздно наступает прогрессирование процесса, однако в течение длительного времени эта группа препаратов способна оказывать защитное влияние на кость, снижая риск развития переломов и болевого синдрома практически в 2 раза [26].

Переносимость помегары в настоящем, небольшом по объему, исследовании существенно не отличалась от переносимости оригинального памидроната (аредиа, Новартис) по спектру выявленных побочных реакций. Общая частота осложнений была существенно ниже, и ни у кого из пациентов не потребовалось отменить препарат, что может быть отчасти объяснено более коротким (4 мес) периодом лечения в сравнении с данными контролируемых исследований (9–24 мес). Целевым осложнением, прослеженным в данном исследовании, была нефротоксичность. По данным различных авторов, нефротоксичность бисфосфонатов встречается с частотой от 2 до 15%, и это серьезная проблема [22]. Анализ применения золедроновой кислоты на протяжении нескольких лет показал существенный риск развития острой почечной недостаточности при применении препарата в стан-

дартной дозе (4 мг), причем в 25% случаев осложнение развилось после первой инфузии препарата [28]. В существующих рекомендациях снижение клиренса креатинина < 30 мл/мин у пациентов с ММ является противопоказанием для назначения золедроновой кислоты. В настоящем исследовании клиренс креатинина не претерпел существенной динамики на фоне лечения, несмотря на то что у 5 больных из 19 (26%) исходно его показатель превышал норму. Содержание альбумина в моче до лечения оказалось повышенным у 8 пациентов из 15 (53%), что может свидетельствовать о способности данного теста выявлять более ранние, скрытые нарушения почечной функции. В то же время у 2 больных с многократным превышением данного показателя применение помегары не привело к нарастанию альбуминурии, что подтверждает ранние наблюдения о безопасности препарата у пациентов с тяжелой почечной дисфункцией [15]. Ограниченность времени исследования не позволяет подробно проследить взаимосвязь между ранними изменениями функции почек по альбуминовому тесту и риску развития последующей почечной недостаточности. Наблюдения продолжаются.

Таким образом, в настоящем, хотя и ограниченном по объему, исследовании было показано, что применение помегары (памидронат, Астра Зенека) у пациентов с ММ и остеолитическими поражениями костей сопровождается снижением уровня ряда биохимических маркеров остеодеструкции, увеличением ИП качества жизни и позволяет уменьшить дозу анальгетических препаратов. Переносимость препарата принципиально не отличалась от переносимости оригинального памидроната, показанной в контролируемых исследованиях. Тщательный мониторинг функции почек при терапии помегарой не показал существенного отрицательного влияния на почечную функцию, в том числе, у больных с исходным ее поражением.

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.
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. Calvo M.S., Eyre D.R., Gundberg C.M. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996;17:333–68.
6. Delmas P.D., Schlemmer A., Gineyts E., Riis B., Christiansen C. J Bone Miner Res. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. 1991 Jun;6(6):639–44.
7. Clemons M.J., Dranitsaris G., Ooi W.S. et al. Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal-related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:4895–900.
8. Coleman R.E., Major P., Lipton A. et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 2005;23:4925–35.
9. Russell R.G.G. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:367–401.
10. 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.
11. Ridley A.J., Paterson H.F., Johnston C.L., Diekmann D., Hall A. The small GTP-binding protein, rac, regulates

- growth factor-induced membrane ruffling. *Cell* 1992;70:401–10.
12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Machado C.E., Flombaum C.D. Safety of pamidronate in patients with renal failure and hypercalcemia. *Clin Nephrol* 1996;45(3):175–9.
 16. 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.
 17. 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;134:620–3.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Cleeland C.S., Mendoza T., Wang S. et al. Assessing symptom distress in cancer patients. The M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000;89(7):1634–46.
 21. Ivanova M.O., Ionova T.I., Kalyadina S.A. et al. Cancer-related symptom assessment in Russia: Validation and utility of the Russian M. D. Anderson Symptom Inventory. *J Pain Sympt Management* 2005;30(5):443–53.
 22. 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.
 23. American Diabetes Association. Diabetes nephropathy. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl 1):66–9.
 24. Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность – что стоит за терминами. *Неотложная терапия* 2004;1–2:16–7.
 25. Чумак В. Т. Оборот лекарственных средств в Украине. Проблемы и перспективы. Материалы I Международной конференции «Клинические испытания лекарственных средств в Украине». Киев, 2006, ноябрь.
 26. Djulbegovic B., Wheatley K., Ross J. et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD003188.
 27. Chang J.T., Green L., Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003;349:1676–9.
 28. Wewers M.E. & Lowe N.K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in Nursing and Health* 1990;13:227–36.