

УДК: 616.65-006.6-033.2:611.71

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЗОРБЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТЯХ СКЕЛЕТА

А.Ю. Павлов, С.А. Иванов, Р.А. Гафанов, С.В. Фастовец

*ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравоуразвития России, г. Москва
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, e-mail: pavlovdetur@mail.ru*

Представлен опыт применения Резорба (препарат из группы бисфосфонатов) при лечении больных раком предстательной железы с метастазами в кости. Показано, что препарат быстро купирует болевой синдром, обеспечивает эффективную защиту костной ткани и способствует регенерации костной ткани, улучшая качество жизни больных с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы. Препарат имеет небольшое количество побочных эффектов, хорошо переносится в сочетании с противоопухолевой терапией и может применяться в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастазы в костях скелета, качество жизни, болевой синдром.

RESORBA IN TREATMENT OF PROSTATE CANCER PATIENTS WITH METASTASES IN SKELETON BONES

A.Yu. Pavlov, S.A. Ivanov, R.A. Gafanov, S.V. Fastovets

Russian X-Ray Radiology Research Center, Moscow

86, Profsoyuznaya Street, 117997-Moscow, Russia, e-mail: pavlovdetur@mail.ru

The experience in administering Resorba to prostate cancer patients with skeleton bone metastases has been presented. It was shown that this agent controls pain, effectively protects bone tissue and contributes to bone tissue regeneration improving life quality of patients with metastatic hormone-resistant prostate cancer. The agent has also been shown to have limited side effects, well tolerated when used in combination with antitumor therapy and can be administered in outpatient settings.

Key words: prostate cancer, skeleton bone metastases, life quality, pain syndrome.

В России ежегодно регистрируется до 17 тыс. больных с впервые установленным диагнозом рак предстательной железы (РПЖ), в 24 % случаев диагностируется IV стадия заболевания. Рак предстательной железы имеет предрасположенность к метастатическому поражению костей, которые отмечаются у 85–100 % больных распространенными формами РПЖ, что клинически может проявляться остеодеструктивными процессами, болями в костях, спонтанными переломами, компрессией спинного мозга, гиперкальциемией [2]. В основе этого процесса лежит увеличение резорбции костной ткани, обусловленное повышением активности остеокластов, в сочетании с нарушением ремоделирования кости и остеопенией [3]. Повышенная активность остеокластов индуцируется целым рядом цитокинов, продуцируемых как плазматическими, так и стромальными клетками костного мозга. Успех

лечения основного заболевания в поздних стадиях зависит не только от выбора противоопухолевой терапии, но и от эффективности лечения многочисленных осложнений.

Бисфосфонаты представляют собой класс лекарственных препаратов, подавляющих резорбцию костной ткани. Как было показано в клинических исследованиях, использование бисфосфонатов для внутривенного введения (золедроновая кислота, памидронат) удлиняет время до развития костных осложнений, таких как переломы костей, компрессионные переломы позвонков, компрессия спинного мозга [1]. Кроме того, отмечено снижение частоты развития гиперкальциемии, уменьшение болей в костях.

В 2006 г. отечественными фармацевтами разработан препарат Резорба (золедроновая кислота), избирательно действующий на костную ткань. Он

подавляет активность остеокластов, не оказывая нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства костной ткани. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани, но точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. Резорба обладает также прямыми противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими эффективность при костных метастазах. In vitro установлено, что золедроновая кислота, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз клеток, оказывает непосредственное противоопухолевое действие на клетки рака предстательной железы, уменьшая риск их метастазирования. Ингибирование остеокластной резорбции костной ткани, изменяющее микроокружение костного мозга, тормозит рост опухолевых клеток [4]. При гиперкальциемии, вызванной опухолью, золедроновая кислота снижает концентрацию кальция в сыворотке крови [5].

Цель работы – оценка эффективности и безопасности применения препарата Резорба у пациентов с костными метастазами при метастатическом раке предстательной железы.

Материал и методы

В исследование включено 60 пациентов с метастатическим раком простаты, средний возраст составил 65,4 года. Из них 36 (60 %) пациентам ранее была выполнена двусторонняя орхидэктомия, 24 (40 %) – получали медикаментозную кастрацию аналогами ЛГРГ (бусерелин-депо). Большинство больных (63 %) имели первичный местнораспространенный РПЖ (T_3), в последующем у них были выявлены метастазы в кости. Средний уровень индекса Глисона – 7. Все пациенты на начальных этапах лечения получали антиандрогенную терапию в различных режимах (МАН, монотерапия антиандрогенами, эстрогенотерапия, аналоги соматотропного гормона и т.д.), 1 больному ранее была выполнена радикальная простатэктомия. Химиотерапию по схеме таксотер + преднизолон получали 18 (30 %) пациентов, им было проведено от 6 до 12 циклов в зависимости от эффекта лечения и степени нежелательных явлений. В рамках настоящего исследования, помимо резорбы, больным также назначались другие препараты: аналоги СТГ, высокодозный касодекс, андрокур и кетоконазол получали по 3 пациента.

Резорба вводилась в дозе 4 мг внутривенно капельно 1 раз в 3–4 нед. Дополнительно назначался внутрь кальций в дозе 500 г в сутки и витамин D в дозе 400 МЕ в сут. Допускалось назначение следующих лекарственных препаратов: аналоги соматотропного гормона в комбинации с дексаметазоном, аналоги лютеинизирующего гормона релизинг-фактора, таксотер в комбинации с преднизолоном, цитокины и колониестимулирующие препараты, антибактериальные, противогрибковые препараты, а также проведение паллиативной системной или дистанционной лучевой терапии на метастатические очаги в костях для лечения и профилактики патологических переломов, компрессии спинного мозга и с целью обезболивания.

Результаты исследования

Всем пациентам был проведен полный курс лечения (5 циклов) бисфосфонатом отечественного производства Резорбой. При анализе уровня сыровоточного уровня ПСА установлено, что данный показатель не влияет на активность опухолевого процесса, небольшие колебания его уровня в основном были связаны с противоопухолевым лечением (химиотерапия, гормонотерапия), которые получали больные.

Анализ уровня щелочной фосфатазы (рис. 1) показал, что на фоне лечения Резорбой отмечалось снижение данного показателя от первого до последнего визита на 64,1 % ($p=0,05$), что свидетельствует о замедлении разрушения и размягчения костной ткани, а также об уменьшении активности опухолевого процесса в костной ткани. При анализе уровня кальция в сыворотке крови на фоне лечения обнаружено постепенное снижение этого маркера

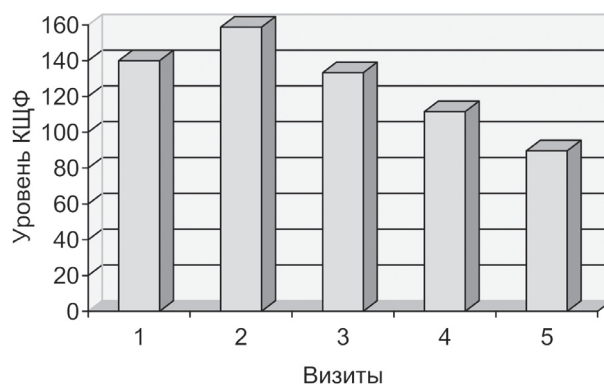


Рис. 1. Динамика значения уровня щелочной фосфатазы у больных РПЖ с метастазами в кости в процессе терапии Резорбой

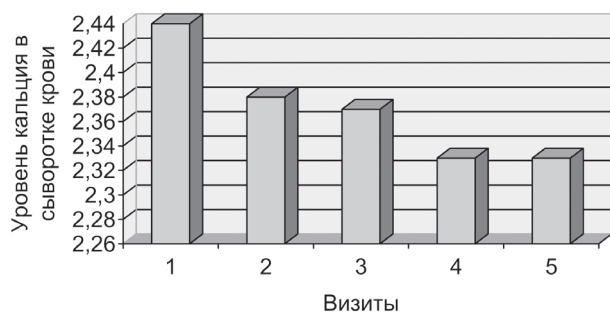


Рис. 2. Динамика средних значений уровня ионизированного кальция у больных РПЖ с метастазами в кости в процессе терапии Резорбой

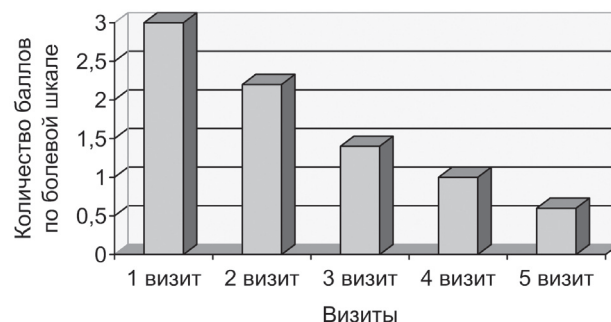


Рис. 3. Динамика уровня болевого синдрома у больных РПЖ с метастазами в кости в процессе терапии Резорбой

от первого к последнему визиту на 5,5 % (рис. 2), различия статистически значимые ($p < 0,001$).

При оценке выраженности болевого синдрома (рис. 3) по 5-балльной шкале показано, что на фоне лечения Резорбой происходит статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение его интенсивности, при последнем визите на 80 % по сравнению с исходным значением (рис. 3). При оценке качества жизни по шкале ESOQ у пролеченных больных была отмечена аналогичная положительная динамика.

Побочные реакции на введение Резорбы сходны с побочными действиями других бисфосфонатов. Отмечалось повышение температуры тела, иногда – гриппоподобный синдром, проявлявшийся лихорадкой, ознобом, болями в костях и/или мышцах. Уменьшение выведения кальция почками часто сопровождалось снижением концентрации фосфата в сыворотке, снижение сывороточной концентрации кальция может быть до уровня гипокальциемии, которая не сопровождалась клиническими проявлениями. Иногда наблюдались желудочно-кишечные реакции (тошнота, рвота). Нежелательных явлений в виде почечной недостаточности, повышенного сывороточного креатинина и поражения почек не отмечено.

Всем пациентам, которые получали лечение в рамках исследования препарата Резорбы, выполняли остеосцинтиграфию, которая проводилась перед 1-м и 3-м циклами, а также после завершения всех курсов лечения. При анализе данных, полученных при контрольных радиоизотопных исследованиях, установлено, что в метастатических очагах отмечалось снижение интенсивности накопления радиофармакопрепарата, а в некоторых случаях наблюдалось их исчезновение. Другие методы лучевой диагностики (компьютерная томография, рентгенография) не

применялись, поскольку они показаны только при подозрении на патологический перелом костей или компрессию спинного мозга, а в нашем исследовании такие случаи не наблюдались.

Заключение

Полученные результаты показали, что Резорба является достаточно эффективным и безопасным препаратом из группы бисфосфонатов. Лечение Резорбой удобно для пациентов, так как препарат вводится в виде кратковременной инфузии 1 раз в 3–4 нед и может проводиться в амбулаторных условиях. Показано, что Резорба быстро купирует болевой синдром, обеспечивает эффективную защиту костной ткани, подавляет деструкцию в костях скелета и способствует регенерации костной ткани, улучшая качество жизни больных с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы. Препарат хорошо переносится в сочетании с противоопухолевой терапией и не уступает импортным аналогам по качеству. Таким образом, Резорба может занять важное место в комбинированной терапии больных раком РПЖ с метастазами в кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coleman R.E., Purohit O.P., Black C. et al. Double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-finding study of oral ibandronate in patients with metastatic bone disease // *Ann. Oncol.* 1999. Vol. 10 (3). P. 311–316.
2. Fleish H. Bisphosphonates in bone disease. Academic press: San Diego, London, 2002.
3. Guise T.A., Mundy G.R. Cancer and bone // *Endocr Rev.* 1998. Vol. 19 (1). P. 18–54.
4. Russel L.G., Rogers M.J., Frith J.C. et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action // *J. Bone Miner. Res.* 1999. Vol. 14. Suppl. 2. P. 53–65.
5. Senaratne S.G., Pirianov G., Mansi J.L. et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines // *Br. J. Cancer.* 2000. Vol. 82 (8). P. 1459–1468.

Поступила 4.04.12