



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ БИСФОСФОНАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ: по материалам Американского общества клинической онкологии (ASCO) Часть I. Рекомендации по применению бисфосфонатов в лечении рака молочной железы

Под редакцией И.В. Высоцкой
Перевод Э.А. Сулейманова

Лечение опухолей молочной железы

Одним из основных направлений деятельности Американского общества клинической онкологии (ASCO) является публикация клинических рекомендаций по лечению. В качестве одного из этапов этого процесса согласительная комиссия на регулярной основе проводит обновления таких рекомендаций. В настоящей публикации освещаются обновления, внесенные в рекомендации по лечению метастатического рака молочной железы (РМЖ) от 2000 г. в контексте трех возможных сценариев развития клинической картины этого заболевания. К таковым относят: поражение костной ткани на основании рентгенологического обследования; метастатическое поражение других органов, но без поражения костной ткани; применение бисфосфонатов в адъювантном режиме.

ASCO рекомендует при выборе тактики лечения использовать индивидуальный подход к каждому пациенту, следование клиническим рекомендациям — добровольное право онколога. Опубликованные рекомендации неприменимы в клинических испытаниях, направленных на тестирование инновационных методов лечения заболевания. В рекомендациях нашли отражение последние достижения в области лечения метастатического поражения костей при РМЖ, кроме того, одной из задач рекомендаций является идентификация наиболее злободневных направлений, требующих проведения исследований.

С 2000 г., когда была опубликована предыдущая версия рекомендаций, произошел ряд событий, потребовавших обновления основных положений лечения костных метастазов. Одним из них послужило одобрение применения внутривенного введения нового препарата группы бисфосфонатов — золедроновой кислоты.

Несмотря на то, что с 2000 г. Комиссией было проанализировано большое количество публикаций, основная их часть освещала результаты лече-

ния в небольших группах. С 2000 г. не планировалось проведение крупных рандомизированных клинических исследований в группах метастатического РМЖ, поэтому сомнительно, что будут получены новые данные по вопросам начала, окончания лечения, а главное — об альтернативных схемах дозирования бисфосфонатов. Хотя в литературе и можно столкнуться с критическими замечаниями по поводу «интенсивности и раннего начала применения бисфосфонатов», практическими данными это не подтверждено. Интересы большинства научных групп США, Канады и Европы сместились в сторону изучения адъювантного лечения, в связи с чем начато или планируется проведение ряда различных клинических испытаний.

Для внесения дополнений в предыдущую версию рекомендаций Комиссия провела анализ литературных публикаций, однако основное внимание было сфокусировано на критической оценке единственного рандомизированного клинического испытания по сравнению эффективности золедроновой кислоты и памидроната. Детализированное сравнение критериев включения, дизайна, статистического планирования и результатов исследования приведено в рекомендациях ASCO по лечению множественной миеломы от 2002 г. Кроме того, одно из дополнений заключалось в том, что длительность внутривенной инфузии памидроната должна составлять не менее 2 ч. Обоснованием такой длительности введения препарата является высокая почечная токсичность, об этом будет сказано в разделе, посвященном безопасности и токсичности бисфосфонатов.

В феврале 2002 г. Федеральное агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами (FDA) расширило показания к применению препарата у больных РМЖ и множественной миеломой (www.fda.gov/cder/cancer).

В двух рандомизированных клинических исследованиях было показано, что применение зо-



ледроновой кислоты безопасно и позволяет достичь одинакового с введением 90 мг памидроната антирезорбтивного эффекта. Этот факт подтверждается маркерами резорбции костной ткани. В первом рандомизированном исследовании II фазы проводилось сравнение эффективности новых препаратов из группы бисфосфонатов с памидронатом. В исследовании участвовали 280 пациентов с литическими метастазами в костях, из них у 108 установлен диагноз множественной миеломы и у 172 — РМЖ. Пациенты были рандомизированы на группы с ежемесячным внутривенным введением золедроновой кислоты в дозе 0,4; 2,0 или 4,0 мг в течение 5 мин или памидроната в дозе 90 мг в течение 2 ч. Продолжительность лечения — 9 мес. Основная цель исследования — определение оптимальной дозы золедроновой кислоты, позволяющей снизить необходимость проведения лучевой терапии (ЛТ) менее чем у 30% женщин, получающих лечение. Все случаи костного поражения учитывались таким же образом, что и в предыдущих исследованиях по применению памидроната. К случаям костного поражения относили: патологические переломы любой локализации, коллапс или компрессию спинного мозга, необходимость проведения ЛТ (по поводу угрожающего патологического перелома или болевого синдрома). Данные о длительности времени наблюдения не были опубликованы. Необходимость проведения ЛТ возникла у 18 и 21% больных с внутривенным введением памидроната и золедроновой кислоты в дозе 2,0 и 4,0 мг, в то время как среди пациентов с введением 0,4 мг золедроновой кислоты лучевое лечение потребовалось 24% больных. Аналогично частота случаев костного поражения была ниже в группе больных с введением 2,0 и 4,0 мг золедроновой кислоты (30%) или памидроната (35%), чем среди пациентов с внутривенным введением 0,4 мг препарата (46%). К сожалению, небольшое число больных не позволило статистически достоверно доказать преимущество золедроновой кислоты над памидронатом.

По итогам вышеупомянутого исследования было проведено более крупное рандомизированное испытание III фазы по сравнению золедроновой кислоты в дозе 4,0 или 8,0 мг с памидронатом в дозе 90 мг: препараты вводили внутривенно каждые 3–4 нед больным множественной миеломой или РМЖ с литическими поражениями костей. Так как у пациентов, которым вводили золедроновую кислоту, чаще отмечалось повышение уровня креатинина, время инфузии препарата увеличили с 5 до 15 мин. Несмотря на такое изменение длительности инфузии золедроновой кислоты, проявления нефротоксичности чаще имели место среди пациентов с внутривенным введением этого пре-

парата в дозе 8 мг, поэтому доза была редуцирована до 4 мг.

При планировании количества больных — участников исследования — исходили из того, что основная цель клинического испытания — выявление равноценности золедроновой кислоты и памидроната. В исследование были включены 1130 пациентов с метастатическими формами РМЖ. Анализ данных проводился каждые 3 мес в течение 13 мес.

Показатели частоты болевого синдрома и общее состояние больных соответствовали предыдущим исследованиям. В отношении болевого синдрома отмечено, что среди 53% больных с интенсивностью боли в соответствии со шкалой оценки 69% пациентов отметили уменьшение выраженности болей. В среднем снижение интенсивности болевого синдрома по пятибалльной шкале составило 0,5 балла. Частота использования обезболивающих средств и соматический статус в соответствии со шкалой ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) оставались «достаточно стабильными» в течение 13 мес.

Во всех исследуемых группах примерно у 50% больных отмечены побочные эффекты, однако с применением лекарственных средств ассоциировано менее 5% этих осложнений. Частота выраженных почечных осложнений составила 1,9% у больных с применением высоких доз (8 мг) золедроновой кислоты, 0,5% — в группе с введением 4 мг золедроновой кислоты и 0,2% — в группе с внутривенным введением памидроната. После внесения изменений в схему внутривенного введения золедроновой кислоты частота развития почечных осложнений снизилась, однако малое число наблюдений не позволило достичь статистической достоверности различий.

Компания Novartis (East Hanover, NJ) предоставила Комиссии дополнительные данные по последующему наблюдению пациентов, участвовавших в исследовании. К 25 мес наблюдения не отмечено различий в частоте случаев костных поражений у больных сравниваемых групп: 46 и 48% — при введении золедроновой кислоты и 49% — при применении памидроната. Медиана жизни также была одинакова и составила приблизительно 25 мес.

Групповой анализ показал, что введение золедроновой кислоты пациентам, получавшим до этого гормональную терапию, уменьшало необходимость проведения облучения в большей степени, чем у больных, которым вводили памидронат (0,33 случая костного поражения в год против 0,58 случая, $p=0,015$). Этот факт требует проспективного подтверждения, прежде чем можно будет решить, важен ли он для выбора алгоритма лечения.

R.J. Cook и P. Major недавно опубликовали данные о том, что костные осложнения, особенно патологические переломы, возможно, не являются независимыми событиями и наблюдаются кластерами. Следовательно, оправданным для проведения статистического анализа такого рода осложнений является многофакторный анализ. Такой способ анализа множественных событий с использованием методологии Андерсена—Гилла выявил большую эффективность золедроновой кислоты по сравнению с памидронатом. Эти данные, опубликованные в виде абстракта, основаны на общем количестве событий и длительности интервалов между ними. Следует отметить уменьшение риска развития костных осложнений на 18% при применении золедроновой кислоты в дозе 4 мг ($p=0,04$).

Другие рекомендации. Роль и эффективность бисфосфонатов в лечении РМЖ изучала группа Cochrane Breast Cancer Review Group, недавно завершившая расширенный литературный обзор опубликованных ранее рандомизированных клинических испытаний. Обработаны результаты 19 таких исследований. В 8 из них с участием 1962 больных с распространенными формами РМЖ и метастазами в кости было показано, что применение бисфосфонатов снижает риск развития костных осложнений на 14%. Введение памидроната в дозе 90 мг в виде внутривенной инфузии снизило частоту развития костных осложнений на 23%, пероральное применение клодроната — на 16% ($p=0,03$). При сравнении с плацебо использование бисфосфонатов сократило частоту костных событий в среднем на 30% (интервал — от 20 до 48%). Исходя из результатов вышеупомянутого исследования был сделан вывод о равнозначной эффективности золедроновой кислоты с внутривенным введением памидроната.

В декабре 2002 г. организация Cancer Care Ontario внесла дополнения в свои рекомендации по использованию бисфосфонатов при РМЖ (www.cancercare.on.ca/ccorgi). В соответствии с рекомендациями этой организации показано применение перорального клодроната или внутривенного введения памидроната. Внутривенную инфузию золедроновой кислоты рассматривали как альтернативу применению памидроната в тех случаях, когда значение имеет «непродолжительность» (15 мин) введения препарата.

Несмотря на то, что выводы, полученные в обзоре, проведенном группой Cochrane Breast Cancer Group, свидетельствуют об идентичной эффективности препаратов клодронат и памидронат по сравнению с плацебо, по мнению группы экспертов, целесообразно внутривенное введение памидроната и золедроновой кислоты. Обосновани-

ем принятия такой рекомендации являются следующие факты:

- клодронат не одобрен для применения в США;
- доказательства об эффективности клодроната могут быть переоценены в связи с использованием такого параметра, как число событий на пациента в год;
- невозможность совместной оценки событий костного поражения.

Обзор протокола по применению памидроната/золедроновой кислоты, проведенный Группой экспертов, подтвердил тот факт, что оценка множественных костных событий являлась одним из семи заранее запланированных анализов вторичной эффективности сравнительного исследования. Анализ множественных событий — статистически более сложный процесс, подверженный влиянию постфактических предположений. Группа экспертов сделала вывод о недостаточности данных о преимущественной эффективности золедроновой кислоты по сравнению с памидронатом. Публикация полной версии многофакторного анализа ожидается.

Итак, применение бисфосфонатов у больных с рентгенологическими признаками метастатического поражения костей можно свести к следующему.

Литические метастазы по данным рентгенографии

Рекомендации 2000 г. Внутривенное введение памидроната в дозе 90 мг в течение 1—2 ч каждые 3—4 нед рекомендовано пациенткам с метастатическими формами РМЖ, у которых при рентгенологическом исследовании выявляют очаги литической деструкции костной ткани и которым проводят гормональное лечение или химиотерапию (ХТ).

Рекомендации 2003 г. Пациенткам с рентгенологическими признаками литической деструкции костной ткани рекомендовано внутривенное введение памидроната в дозе 90 мг в течение более 2 ч или золедроновой кислоты в дозе 4 мг в течение более 15 мин каждые 3—4 нед. При проведении лечения необходимо принимать во внимание общее состояние больной и прогноз заболевания.

При наличии поражений в скелете, выявленных при сканировании костной системы, а также на основании данных компьютерной (КТ) и ядерно-магнитной резонансной томографии (ЯМРТ) необходимо следующее.

Рекомендации 2000 г. Применение бисфосфонатов показано у больных с патологическими данными на основании сканирования костей, отсутствием поражения при рентгенографическом исследовании, признаками костной деструкции по данным КТ и ЯМРТ, и болевым синдромом.

Обоснованием рекомендации, принятой группой экспертов, служат данные об эффективности такого лечения у больных с остеолитическими поражениями, выявленными при рутинном рентгенологическом исследовании.

Рекомендации 2003 г. Применение бисфосфонатов показано у больных с патологическими изменениями на основании сканирования костей, отсутствием поражения при рентгенографическом исследовании и признаками костной деструкции по данным КТ и ЯМРТ. Обоснованием рекомендаций, принятых Группой экспертов, являются данные об эффективности такого лечения у больных с остеолитическими или смешанными (остео-литическими и остеобластическими) поражениями, выявленными при рутинном рентгенологическом исследовании.

В случаях, когда патологические изменения обнаружены при сканировании костей скелета, но не подтверждены результатами рентгенографии, КТ и ЯМРТ, рекомендована следующая тактика.

Рекомендации 2000 г. Применение бисфосфонатов не показано у больных с патологическими изменениями на основании сканирования костей или наличием болевого синдрома, но при отсутствии признаков костной деструкции при рентгенографическом исследовании, КТ и ЯМРТ.

Рекомендации 2003 г. Применение бисфосфонатов не рекомендовано у больных с патологическими изменениями на основании сканирования костей, но при отсутствии признаков костной деструкции при рентгенографическом исследовании, КТ и ЯМРТ.

Безопасность применения и побочные эффекты

Рекомендации 2003 г. У больных с сопутствующей почечной патологией и уровнем креатинина в плазме крови менее 3,0 мг/дл (265 μ моль/л) нет необходимости в изменении доз препарата, длительности инфузии или интервалов введения памидроната или золедроновой кислоты. Использование бисфосфонатов у пациентов с худшими показателями функции почек изучено в минимальной степени. Необходимо избегать уменьшения времени введения памидроната менее 2 ч и золедроновой кислоты менее 15 мин. Группа экспертов рекомендует проведение мониторинга уровня креатинина в плазме крови до введения каждой дозы памидроната или золедроновой кислоты. Кроме уровня креатинина, необходимо контролировать уровни кальция, электролитов, фосфатов, магния и гемоглобина (гематокрит). В отличие от больных множественной миеломой, в настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие необходимость рутинного измерения альбуминурии у больных РМЖ.

Кратковременное применение бисфосфонатов в соответствии с рекомендуемыми дозами препаратов, временем инфузии и соблюдением интервалов введения ассоциируется с низким риском развития почечной дисфункции. В рандомизированном клиническом испытании по сравнению применения памидроната (в дозе 90 мг в течение 2 ч) с золедроновой кислотой (в дозе 4 мг в течение 15 мин) только у 6—8% больных отмечено ухудшение почечной функции в первые 12 мес терапии бисфосфонатами. В этом исследовании ухудшение функции почек определялось в следующих случаях: 1) повышение уровня креатинина в 2 раза и более или на более чем 0,5 мг/дл у больных с нормальным уровнем креатинина в плазме крови (менее 1,4 г/дл); 2) повышение уровня креатинина в 2 раза и более или на более чем 1,0 мг/дл у больных с патологическим уровнем креатинина в плазме крови (более 1,4 г/дл). У одного из 365 больных, участвовавших в клиническом исследовании, была выявлена почечная токсичность III степени в соответствии с критериями токсичности Национального института рака (Hei Y.J., Seaman J. Personal communication. Novartis Pharmaceuticals; 2003).

Данные о безопасности длительного применения бисфосфонатов скудны. В неконтролируемом исследовании, в котором участвовали 22 пациента, с применением памидроната ($n=18$) или золедроновой кислоты ($n=4$) в течение более чем 2 лет (медиана — 3,6 года), было выявлено значительное повышение уровня креатинина по сравнению с нормой.

Несмотря на то, что уменьшение длительности инфузии относительно удовлетворительно переносится пациентами при кратковременном использовании бисфосфонатов, риск развития почечной токсичности у этих больных выше. Внутривенное введение памидроната в течение менее чем 2 ч (особенно в течение менее 1 ч) при длительном использовании препарата может приводить к проявлениям почечной токсичности, включая альбуминурию с последующим развитием азотемии. Более серьезные почечные осложнения возникают (по данным литературы) при интенсификации дозы и сокращении свободного интервала. Большинство проявлений почечной токсичности наблюдают у больных множественной миеломой, однако среди пациенток РМЖ также нередко осложнения такого рода. При гистологическом исследовании почечной ткани можно обнаружить очаги сегментарного гломерулосклероза или тубулоинтерстициального нефрита.

Относительно недавно описано несколько случаев проявлений почечной токсичности у больных с длительным применением памидроната. Важно отметить, что появление признаков

почечной патологии у таких больных должно заставить врача отложить применение памидроната или золедроновой кислоты вплоть до нормализации функционального состояния почек. С учетом алгоритма использования памидроната или золедроновой кислоты в клинических испытаниях почечная токсичность в большинстве случаев на ранних этапах развития имеет обратимый характер. В дальнейшем, при удовлетворительной переносимости, возможно продолжение лечения памидронатом или золедроновой кислотой. Таким образом, развитие почечных осложнений служит причиной прекращения применения препарата до нормализации почечной функции. Оправданным является: 1) проведение консультации со специалистом-нефрологом; 2) прекращение терапии бисфосфонатами на неопределенное время; 3) продолжение терапии при внимательном мониторинге и удлинении времени инфузии препарата.

Заслуживает внимания группы экспертов и то, что наличие необъяснимой почечной дисфункции должно заставить специалистов прекратить введение памидроната или золедроновой кислоты до устранения ее проявлений. Под термином «необъяснимая почечная недостаточность» следует понимать повышение уровня креатинина на более чем 0,5 мг/дл или абсолютное содержание креатинина в плазме крови более чем 1,4 мг/дл. Необходимо проведение обследования таких больных каждые 3—4 нед, а после нормализации уровня креатинина возможно возобновление терапии памидронатом или золедроновой кислотой с соблюдением осторожности.

Важно отметить, что врачам рекомендуется избегать сокращения длительности инфузии 90 мг памидроната в течение менее чем 2 ч или 4 мг золедроновой кислоты в течение менее чем 15 мин каждые 3—4 нед. Также не следует предпринимать попыток увеличения доз препаратов или сокращения интервалов.

Частота развития побочных эффектов и их прогноз при применении золедроновой кислоты идентичны таковым при введении памидроната. Токсичность памидроната полноценно освещена в клинических испытаниях по оценке эффективности памидроната по сравнению с плацебо и в недавно завершенных исследованиях по сравнению эффективности памидроната и золедроновой кислоты. Частота наиболее выраженных побочных эффектов у больных, получавших памидронат, идентична таковой у пациенток с проведением терапии золедроновой кислотой. Преходящие миалгии, артралгии и гриппоподобные состояния с повышением температуры чаще развиваются в группе с применением памидроната, чем в группе плацебо. Вышеперечисленные проявления обычно наблюдаются после первого и/или

второго введения памидроната и не являются показанием для прекращения терапии. Окулярные побочные эффекты встречаются относительно редко (первые описания относятся к 1994 г.). Среди описанных клинических случаев в 17 был выявлен односторонний склерит и в одном случае — двусторонний. Это осложнение развивалось в период от 6 ч до 2 дней после внутривенного введения памидроната. У 6 больных после возобновления лечения памидронатом наблюдалось повторное проявление склерита.

Для минимизации клинических проявлений побочных эффектов эксперты рекомендуют проведение мониторинга уровня креатинина в плазме крови перед каждым введением памидроната или золедроновой кислоты. Также необходимо регулярно контролировать уровни электролитов, кальция, фосфатов, магния и гемоглобина.

Организация FDA не уточняет длительности интервалов между определением биохимических показателей, однако подчеркивает необходимость контроля уровня креатинина перед каждым введением памидроната или золедроновой кислоты. Группа экспертов признает, что для некоторых лечебных учреждений проведение тестов по оценке функционального состояния почек является затруднительным. Тем не менее мониторинг уровня креатинина в плазме необходим.

Биохимические маркеры

Рекомендации 2000 г. Использование биохимических маркеров для мониторинга применения бисфосфонатов не рекомендуется.

Рекомендации 2003 г. Без изменений.

Биохимические маркеры резорбции костной ткани представляют собой метаболиты, образующиеся в результате распада коллагена I типа. Разработаны методы иммунологического анализа для измерения уровня C- и N-терминальных пептидов в моче и плазме крови. В настоящее время только наличие рентгенологических признаков метастатического поражения костной ткани является надежным прогностическим фактором повышенного риска. Биохимические маркеры могут играть лишь вспомогательную роль в качестве прогностических факторов или параметров, отражающих эффективность лечения.

Ретроспективный анализ данных, полученных при клинических испытаниях сравнительной эффективности препаратов памидроната и золедроновой кислоты, продемонстрировал повышенный уровень NTX в моче, ассоциированный с вероятностью развития костных событий в течение следующих 3 мес (патологические переломы, компрессия спинного мозга), прогрессирования заболевания в виде появления костных метастазов или летального исхода. У больных с уровнем NTX более 100 ммоль/ммоль креа-



тина относительный риск развития костных событий составил 3,6, прогрессирования заболевания в виде появления костных метастазов — 3,2, летального исхода — 6,7.

Однако ценность маркеров костной резорбции для проведения лечения не установлена. Неясной остается их роль в начале лечения у пациенток без костного поражения, для оценки вероятной эффективности проводимого лечения, коррекции проводимого лечения бисфосфонатами или для независимого прогнозирования вероятности развития костных переломов.

Продолжительность лечения

Рекомендации 2000 г. Экспертная комиссия полагает, что после начала лечения внутривенное введение бисфосфонатов необходимо продолжать вплоть до появления признаков значительного ухудшения общего состояния больного. Комиссия в своих рекомендациях подчеркивает, что на основании клинического наблюдения следует определять понятие «значительное ухудшение» общего состояния пациентки. Отсутствуют данные о последствиях прекращения применения бисфосфонатов после возникновения костных событий.

Рекомендации 2003 г. Без изменений.

Роль бисфосфонатов

в купировании болевого синдрома при метастатическом поражении костей

Рекомендации 2000 г. Экспертная комиссия рекомендует использование существующих стандартов лечения болевого синдрома у онкологических больных — анальгетиков и локальной ЛТ. Применение бисфосфонатов не является заменой вышеперечисленных методов купирования боли. У женщин с болевым синдромом вследствие остеолитического поражения костей рекомендовано внутривенное применение памидроната в конкурентном режиме с системной ХТ и/или гормональной терапией.

Рекомендации 2003 г. При проведении лечения бисфосфонатами экспертная комиссия рекомендует использование стандартной обезболивающей терапии. Стандартное лечение болевого синдрома включает применение анальгетиков, кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, системных радиофармпрепаратов и локальной радиотерапии. Среди других терапевтических методик следует отметить возможную эффективность внутривенного введения памидроната или золедроновой кислоты.

Рекомендации 2000 г. Данные, подтверждающие роль внутривенного применения бисфосфонатов как дополняющего ЛТ у пациенток с болевым синдромом в результате метастатического поражения костей, не лечившихся системно и не получавших лучевое лечение, недостаточно. Не определена роль бисфосфонатов по сравне-

нию с ролью радиотерапии в монорежиме с целью купирования болевого синдрома. У женщин, которым уже проводилась ЛТ и у которых сохраняется постоянный или ремитирующий болевой синдром, применение бисфосфонатов — привлекательный, но недостаточно изученный метод лечения.

Рекомендации 2003 г. Без изменений.

Необходимо отличать ситуации, при которых применение бисфосфонатов позволяет уменьшить интенсивность болевого синдрома, от ситуаций, когда использование бисфосфонатов может предотвратить появление боли в результате метастатического поражения костей. В проспективном исследовании, проведенном Groff, были оценены 200 больных РМЖ или множественной миеломой, получавших на первом этапе 6 внутривенных инфузий памидроната в разовой дозе 60 мг в течение 7 нед, с последующим однократным введением препарата каждые 3 нед. Суммарное количество введений памидроната достигало 24, в конкурентном режиме проводили ХТ или ЛТ. Только 94 больным удалось провести 6 инфузий препарата и 25 пациенткам — все 24 введения памидроната. Медиана дозы морфина, адекватной для обезболивания, составила от 21 до 41 мг в день. Во время проведения исследования дозу препарата либо уменьшали, либо оставляли такой же. Учитывая отсутствие контрольной группы и использование конкурентного лечения, интерпретировать относительную эффективность бисфосфонатов в купировании болевого синдрома сложно.

В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании по сравнению эффективности памидроната и золедроновой кислоты применение анальгетиков было сокращено либо стабилизировалось в обеих исследуемых группах. Медиана времени до развития костных событий составила приблизительно 12 мес в обеих группах, а использование ЛТ было сокращено только в подгруппе больных РМЖ, получавших гормональное лечение.

К сожалению, клинических исследований для сравнения эффективности внутривенного применения бисфосфонатов и ЛТ у больных с болевым синдромом не проводилось. Как и в случае изучения радикального лечения в виде комбинации ХТ и ЛТ, необходимы исследования для оценки эффективности различных вариантов сочетания ЛТ (дистанционная ЛТ и/или радиофармпрепараты), ХТ, гормональной терапии и бисфосфонатов.

Требует специфического решения и вопрос о том, как следует сочетать различные методы для повышения эффективности паллиативного лечения, уменьшения частоты токсических проявлений, сокращения времени терапии (у больных

с неблагоприятным прогнозом). Вспомогательная роль бисфосфонатов нуждается в дальнейшем определении.

В клинических исследованиях по использованию бисфосфонатов в адъювантном режиме с целью профилактики развития костных метастазов получены противоречивые данные. В настоящее время применение бисфосфонатов у боль-

ных с отсутствием метастатического поражения костной ткани при любой стадии распространенности заболевания, вне рамок клинического испытания, несмотря на риск развития метастазов в костях, не рекомендовано.

Рекомендации 2003 г. Без изменений.

Далее для удобства восприятия мы приводим вышеописанные рекомендации в виде таблицы.

Рекомендации по применению бисфосфонатов при лечении больных РМЖ

Показатель	Рекомендации 2000 г.	Рекомендации 2003 г.
Применение бисфосфонатов у больных с рентгенологическими признаками метастазов в костях Литические очаги при рентгенологическом исследовании	Внутривенное введение памидроната в дозе 90 мг в течение 1—2 ч каждые 3—4 нед рекомендовано пациенткам с метастатическими формами РМЖ, у которых при рентгенологическом исследовании выявляют очаги литической деструкции костной ткани и которым проводится гормональное лечение или ХТ	Пациенткам с рентгенологическими признаками литической деструкции костной ткани рекомендовано внутривенное введение памидроната в дозе 90 мг в течение более 2 ч или золедроновой кислоты в дозе 4 мг в течение более 15 мин каждые 3—4 нед. Недостаточно данных о преимуществе одного из препаратов над другим. При проведении лечения необходимо принимать во внимание общее состояние больной и прогноз заболевания
Патологические изменения, выявленные на основании сканирования костей, отсутствие поражения при рентгенографии, признаки костной деструкции по данным КТ и ЯМРТ	Применение бисфосфонатов показано у больных с патологическими изменениями на основании сканирования костей, отсутствием поражения при рентгенографическом исследовании, признаками костной деструкции по данным КТ и ЯМРТ и болевым синдромом. Обоснованием рекомендации, принятой группой экспертов, являются данные об эффективности такого лечения у больных с остеолитическими поражениями, выявленными при рутинном рентгенологическом исследовании. Применение бисфосфонатов не показано у больных с патологическими изменениями на основании сканирования костей или наличием болевого синдрома, но при отсутствии признаков костной деструкции при рентгенографическом исследовании, КТ и ЯМРТ	Применение бисфосфонатов показано у больных с патологическими изменениями на основании сканирования костей, отсутствием поражения при рентгенографическом исследовании и признаками костной деструкции по данным КТ и ЯМРТ. Обоснованием рекомендации, принятой группой экспертов, служат данные об эффективности такого лечения у больных с остеолитическими или смешанными (остеолитическими и остеобластическими) поражениями, выявленными при рутинном рентгенологическом исследовании. Применение бисфосфонатов не рекомендовано у больных с патологическими изменениями на основании сканирования костей, но при отсутствии признаков костной деструкции при рентгенографическом исследовании, КТ и ЯМРТ
Безопасность применения и побочные эффекты		У больных с сопутствующей почечной патологией и уровнем креатинина в плазме крови менее 3,0 мг/дл (265 микромоль/л) нет необходимости в изменении доз препарата, длительности инфузии или интервалов введения памидроната или золедроновой кислоты. Использование бисфосфонатов у пациентов с худшими показателями функции почек изучено в минимальной степени. Необходимо избегать уменьшения времени введения памидроната менее 2 ч и золедроновой кислоты менее 15 мин. Группа экспертов рекомендует проведение мониторинга уровня креатинина в плазме крови до введения каждой дозы памидроната или золедроновой кислоты. Кроме уровня креатинина, необходимо контролировать уровни кальция, электролитов, фосфатов, магния и гемоглобина (гематокрит). В отличие от больных множественной миеломой, в настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие необходимость рутинного измерения альбуминурии у больных РМЖ

Продолжение таблицы

Показатель	Рекомендации 2000 г.	Рекомендации 2003 г.
Биохимические маркеры	Использование биохимических маркеров для мониторинга применения бисфосфонатов не рекомендуется	Без изменений
Продолжительность лечения	Экспертная комиссия полагает, что после инициации лечения внутривенное введение бисфосфонатов необходимо продолжать вплоть до появления признаков значительного ухудшения общего состояния больной. Комиссия в своих рекомендациях подчеркивает, что на основании клинического наблюдения следует определять понятие «значительное ухудшение» общего состояния пациентки. Отсутствуют данные о последствиях прекращения применения бисфосфонатов после возникновения костных событий	Без изменений
Роль бисфосфонатов в купировании болевого синдрома при метастатическом поражении костей	Экспертная комиссия рекомендует использование существующих стандартов лечения болевого синдрома у онкологических больных — анальгетиков и локальной ЛТ. Применение бисфосфонатов не является заменой вышеперечисленных методов купирования боли. Женщинам с болевым синдромом вследствие остеолитического поражения костей рекомендовано внутривенное применение памидроната в конкурентном режиме с системной ХТ и/или гормональной терапией в связи с доказанным умеренным уменьшением интенсивности болевого синдрома в контролируемых клинических исследованиях Недостаточно данных, подтверждающих роль внутривенного применения бисфосфонатов как дополняющего лучевую терапию у пациенток с болевым синдромом в результате метастатического поражения костей и без применения системной ХТ и/или ЛТ. Роль бисфосфонатов по сравнению с ролью радиотерапии в монорежиме с целью купирования болевого синдрома не определена. У женщин, которым уже проводили ЛТ и у которых сохраняется постоянный или рецидивирующий болевой синдром, применение бисфосфонатов — привлекательный, но недостаточно изученный метод лечения	Экспертная комиссия рекомендует использование стандартной болеутоляющей терапии при проведении лечения бисфосфонатами. Стандартное лечение болевого синдрома включает использование анальгетиков, кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, системных радиофармпрепаратов и локальной радиотерапии. Среди других терапевтических опций у больных с болевым синдромом, обусловленным метастатическим поражением костной ткани, следует отметить возможную эффективность внутривенного введения памидроната или золедроновой кислоты с конкурентным применением системной ХТ и/или гормональной терапии в связи с доказанным умеренным уменьшением интенсивности болевого синдрома в контролируемых клинических исследованиях при таком лечении Без изменений
Применение бисфосфонатов у больных без рентгенологических признаков метастатического поражения костной ткани. Внекостные метастазы без признаков метастатического поражения костей	Не рекомендовано использование бисфосфонатов у больных без признаков метастатического поражения костей даже при наличии внекостных метастазов. Внутривенное использование бисфосфонатов в подобных клинических ситуациях должно быть предметом новых клинических исследований	Без изменений