

# Резорба в лечении костных осложнений при метастатическом раке предстательной железы

## Rezorba in treatment of metastatic prostate cancer bone lesions

A.D. Kaprin, A.V. Sivkov,  
B.N. Oshepkov, R.A. Gafanov,  
N.G. Keshishev

The main aim of the work described in this article is efficiency and safety estimation of Rezorba (zoledronic acid) in prostate cancer patients with bone metastases (MTS). This drug suppresses osteoclast activity, does not render undesirable influence on formation, mineralization and mechanical properties of bone tissue, possesses the direct antineoplastic activity, which is efficient in metastatic disease.

Sixty patients were included in research with MTS prostate cancer. Thirty six patients underwent bilateral orchiectomy, 24 received medicamentous castration. All patients had antiandrogenic therapy at initial stages, one patient underwent prostatectomy, 18 patients received chemotherapy (taxoter+prednisolon). Rezorba was administered in an outpatient clinic, 4 mg I.V. 1 time in 3-4 weeks. During the treatment alkaline phosphatase, blood calcium, and pain syndrome level were analyzed.

The results prove that Rezorba is effective and safe drug from the bisphosphonate group. Treatment is convenient for patients. Positive dynamics of alkaline phosphatase level and gradual decrease in level of blood calcium is noted. The drug quickly stops the pain syndrome, provides effective protection of bone tissue, suppresses bone destruction and promotes their regeneration, improving QoL in patients with MTS hormone-resistant prostate cancer. In combination with antineoplastic therapy, the drug has a good tolerance level, and does not concede to import analogues by efficiency and safety.

Rezorba should take important place in combination therapy of the prostate cancer patients with bone MTS.

А.Д. Каприн, А.В. Сивков, В.Н. Ощепков,  
Р.А. Гафанов, Н.Г. Кешисhev

ФГУ «НИИ Урологии Росмедтехнологий»,  
ФГУ «РНЦ РР Росмедтехнологий», Москва

В России ежегодно регистрируется до 20 тыс. больных с впервые установленным диагнозом – рак предстательной железы, в 19-24% случаев заболевание диагностируется в IV стадии [1]. Рак предстательной железы имеет особенную предрасположенность к развитию метастазов в кости. Различные поражения скелета (остеодеструктивный процесс, боли в костях, спонтанные переломы, компрессия спинного мозга, гиперкальциемия) отмечаются у 85-100% больных с распространенными формами рака предстательной железы [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 на 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, влекущих за собой необходимость хирургического и лучевого лечения [4]. Кроме того, отмечено снижение частоты развития гиперкальциемии, уменьшение болей в костях.

В 2006 году отечественными фармацевтами разработан препарат Резорба (золедроновая кислота), избирательно действующий на костную ткань. Этот лекарственный агент подавляет активность остеокластов, не оказывает 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 противоопухоле-

вое действие на клетки рака предстательной железы, уменьшая риск их метастазирования. Ингибирование остеокластной резорбции костной ткани, изменяющее микроокружение костного мозга, тормозит рост опухолевых клеток [5]. При гиперкальциемии, вызванной опухолью, золедроновая кислота снижает концентрацию кальция в сыворотке крови [6].

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

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование было включено 60 пациентов с метастатическим раком простаты, средний возраст больных составил 65,4 лет. 36 (60%) пациентам с целью кастрации была ранее выполнена двусторонняя орхидэктомия, 24 (40%) больных получали медикаментозную кастрацию аналогами ЛГРГ (бусерелин-депо). Большинство больных (63%) имели первичный местнораспространенный рак (Т3), в последующем у них были выявлены метастазы в кости. Средний уровень индекса Глисона отмечен на уровне 7. Все пациенты на начальных этапах лечения получали антиандрогенную терапию в различных режимах (МАБ, монотерапия антиандрогенами, эстрогенотерапия, аналоги соматостатина и т.д.), одному пациенту ранее была выполнена радикальная простатэктомия. 18 (30%) пациентов получали химиотерапию по схеме Таксотер + преднизолон от 6 до 12 циклов лечения в зависимости от эффекта лечения и степени нежелательных явлений. В рамках настоящего лечения, помимо Резорбы, пациенты также получали другие методы лечения: по 3 пациента – аналоги соматостатина, высокодозный касодекс, андрокур и кетоназол, 12 больным проводилась химиотерапия по схеме Таксотер + преднизолон.

Резорба вводилась в дозе 4 мг внутривенно капельно 1 раз в 3-4 недели. Дополнительно назначался внутрь кальций в дозе 500 мг в сутки и витамин D в дозе 400 МЕ в сутки. Допускалось назначение больным следующих лекарственных препаратов: аналоги соматостатина в комбинации с дексаметазоном, аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг фактора, Таксотер в комбинации с преднизолоном, цитокины и колониестимулирующие препараты, антибактериальные, противогрибковые препараты, а также паллиативная системная или дистанционная лучевая терапия на опухолевые очаги в костях для лечения и профилактики патологических переломов, компрессии спинного мозга, с целью обезболивания. ■

## ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ для выявления и лечения очагов патологической резорбции и участков повышенного метаболизма в костной ткани

### Резоскан, <sup>99m</sup>Tc Золедроновая кислота

Выявление и идентификация  
литических, смешанных и  
бластных метастазов в скелете

Для выбора специфической  
терапии костных поражений  
препаратами золедроновой  
кислоты и контроля  
эффективности лечения



### Резорба Золедроновая кислота

Остеолитические, остеобластические и смешанные  
костные метастазы солидных опухолей

Остеолитические очаги  
при множественной миеломе

Гиперкальцемия, вызванная  
злокачественной  
опухолью



ЗАО "Фарм-Синтез"  
117312 Москва, ул.Вавилова 15  
тел./факс: (495) 796-94-33  
www.pharm-sintez.ru

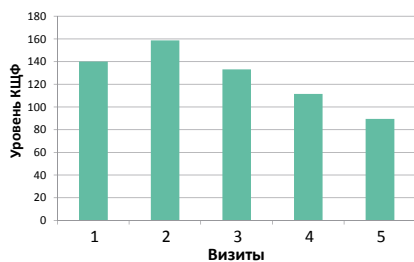


Рисунок 1. Динамика уровня щелочной фосфатазы по циклам терапии

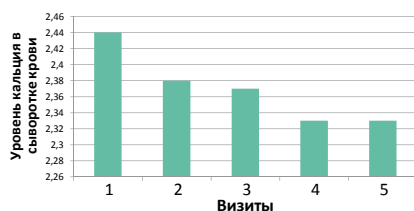


Рисунок 2. Динамика уровня ионизированного кальция по циклам терапии

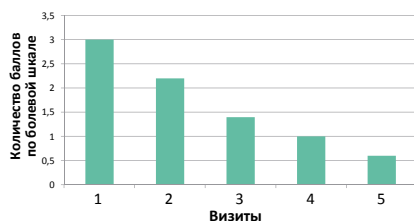


Рисунок 3. Динамика уровня болевого синдрома

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как отмечалось ранее, всем 60 пациентам был проведен полный курс лечения (5 циклов) бисфосфонатом отечественного производства Резорба.

При анализе сывороточного уровня ПСА видно, что данный показатель не влияет на активность опухолевого процесса. Небольшие колебания данного показателя связаны в основном с сопутствующим противоопухолевым лечением (химиотерапия, гормонотерапия), которые получали наши исследуемые пациенты.

Позитивная динамика уровня щелочной фосфатазы (рисунок 1) показала, что на фоне лечения Резорбой отмечалось снижение данного показателя от первого до последнего визита на 64,1% ( $p = 0,05$ ), что говорит о замедлении разрушения и размягчения костной ткани, а также уменьшении активности опухолевого процесса в костной ткани.

При анализе уровня кальция в сыворотке крови на фоне лечения обнаружено его постепенное снижение от первого к последнему визиту на 5,5%, разница достоверная ( $p < 0,001$ ).

При оценке выраженности болевого синдрома (рисунок 3) по 5-балльной системе было четко показано, что на фоне лечения Резорбой отмечено статистически достоверное уменьшение количества баллов на заключительном визите по сравнению с первым визитом на 80% ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3).

Также при оценке качества жизни больных была отмечена положительная динамика на фоне лечения в среднем по ECOQ с 1,4 до 1 балла.

Побочные реакции на введение Резорбы сходны с теми реакциями, которые наблюдаются при применении других бисфосфонатов: повышение температуры тела; иногда – гриппоподобный синдром, проявляющийся лихорадкой, ознобом, болями в костях и/или мышцах, иногда желудочно-кишечные реакции (тошнота, рвота).

Уменьшение выведения кальция почками часто сопровождается снижением концентрации фосфата в сыворотке. Снижение сывороточной концентрации кальция даже до уровня гипокальциемии не сопровождается клиническими проявлениями.

Нежелательных явлений в виде почечной недостаточности, повышения сывороточного креатинина, нефротоксичности не было.

Всем пациентам, которые проходили лечение в рамках исследования препарата Резорбы, мы выполняли лу-

чевые методы исследования костей. В основном это касалось остеосцинтиграфии, которая выполнялась перед 1 и 3 циклом лечения, а также после завершения всех циклов лечения. При анализе полученных данных можно отметить, что при контрольных радиоизотопных исследованиях, в метастатических очагах, которые были выявлены перед началом лечения, отмечалось снижение интенсивности накопления радиофармакопрепарата, а в некоторых случаях и исчезновение очагов. Другие методы лучевой диагностики (компьютерная томография, рентгенография) мы использовали только при подозрении на патологический перелом костей или компрессию спинного мозга. У наших пациентов патологических переломов выявлено не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали, что Резорба является достаточно эффективным и безопасным препаратом из группы бисфосфонатов. Лечение Резорбой удобно для пациентов, так как вводится в виде кратковременной инфузии 1 раз в 3-4 недели и может проводиться в амбулаторных условиях. Полученные на этом этапе данные показывали, 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. Также препарат хорошо переносится в сочетании с противоопухолевой терапией и не уступает импортным аналогам по качеству. Таким образом, препарат Резорба может занять важное место в комбинированной терапии больных раком простаты с метастазами в кости. ☀

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, костные метастазы, медикаментозное лечение, Резорба, золедроновая кислота.  
**Keywords:** prostate cancer, bone metastasis, drug treatment, Resorba, zoledronic acid.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 1. С. 4-11.
2. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease // Academic press. 2002. Coleman
3. Guise T.A., Mundy G.R. Cancer and bone // Endocr Rev. 1998. Vol.19. № 1. P. 18-54.
4. Coleman R.E., Purohit O.P. Osteoclast inhibition for the treatment of bone metastases // Cancer Treat Rev. 1993. Vol.19. № 1. P.79-103.
5. Russell R.G., Rogers M.J., Frith J.C., Luckman S.P., Coxon F.P., Benford H.L., Croucher P.I., Shipman C., Fleisch H.A. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action // J Bone Miner Res. 1999. Vol. 14. Suppl. 2. P.53-65.
6. Senaratne S.G., Pirianov G., Mansi J.L., Arnett T.R., Colston K.W. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines // Br J Cancer. 2000. Vol. 82. № 8. P. 1459-1468.