

В настоящее время бисфосфонаты эффективно применяются в онкологии у больных с метастазами в кости при различных злокачественных опухолях.

На сегодняшний день изучены и показали свою эффективность: клодронат, памидронат, золедроновая кислота и Бондронат® (ибандроновая кислота).

Существенным преимуществом последнего можно назвать наличие как пероральной, так и внутривенной формы. Необходимо отметить, что Бондронат® — единственный N-содержащий бисфосфонат, существующий в форме для приема внутрь. Его эффективность показана как для внутривенной, так и для пероральной формы.

В 2003 г. были опубликованы результаты исследования MF4265, в котором проводилась оценка эффективности двух доз Бондроната® (2 мг и 6 мг, в/в, каждые 4 нед) в сравнении с плацебо в течение 24 мес. Исследование было двойным слепым плацебоконтролируемым и включило 466 больных (по 154 больных получали Бондронат® в дозе 2 или 6 мг, 158 — плацебо) с метастазами в кости рака молочной железы.

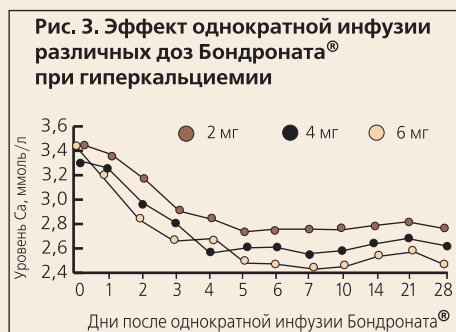
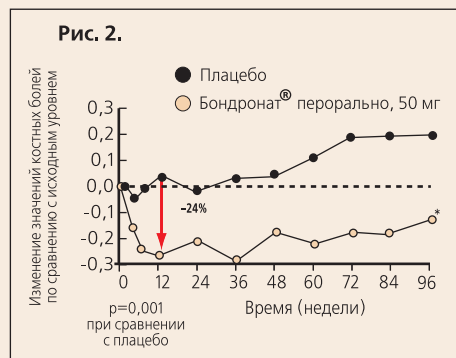
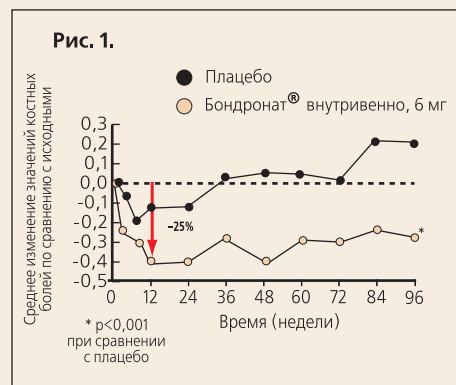
Была показана способность Бондроната® в дозе 6 мг эффективно уменьшать частоту скелетных осложнений, время до наступления скелетных осложнений и интенсивность боли (табл. 1).

Ранее пероральные формы бисфосфонатов показывали меньшую эффективность, чем внутривенные формы. Так, эффективность перорального клодроната существенно ниже, чем памидроната. Кроме того, клодронат обладает побочными эффектами, которые также имеют значение при необходимости длительного приема. Поэтому, наличие Бондроната® 50 мг для приема внутрь, равного по эффективности внутривенным формам, является актуальным.

В 2004 г. были опубликованы результаты исследований MF4414 и MF4434, в которых оценивали эффективность двух доз Бондроната® в форме для приема внутрь (20 мг и 50 мг) в сравнении с плацебо у больных раком молочной железы с метастазами в кости. Исследования были двойными слепыми плацебоконтролируемыми. В ходе исследований 287 пациентов получали Бондронат® 50 мг и 277 — плацебо (табл. 2).

В целом исследования продемонстрировали способность пероральной формы Бондроната® уменьшать частоту скелетных осложнений.

Не менее существенной оказалась способность Бондроната® (как внутривенного, так и перорального) уменьшать выраженность болевого синдрома у больных с метастазами в костях при длительном применении (рис. 1 и 2).



## Бондронат® — активность при метастазах в кости

**Н.Н. СЕМЕНОВ,**  
старший научный сотрудник отделения химиотерапии  
и комбинированного лечения злокачественных опухолей  
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН,  
кандидат медицинских наук

**Таблица 1. Основные результаты исследования MF4265 (частота скелетных осложнений и время до наступления осложнения)**

|  | Плацебо  | Бондронат® 6 мг | p     |
|--|----------|-----------------|-------|
| Все скелетные осложнения                   | 1,48     | 1,19            | 0,004 |
| Позвоночные переломы                       | 0,82     | 0,71            | 0,023 |
| Внепозвоночные переломы                    | 0,81     | 0,72            | 0,421 |
| Лучевая терапия                            | 1,09     | 0,91            | 0,012 |
| Хирургические вмешательства                | 0,62     | 0,56            | 0,06  |
| Время до наступления скелетного осложнения | 33,1 нед | 50,6 нед        | 0,018 |

**Таблица 2. Основные результаты исследований MF4414 и MF4434 (частота скелетных осложнений и время до наступления осложнения)**

|  | Плацебо  | 50 мг    | p      |
|--|----------|----------|--------|
| Все скелетные осложнения                   | 1,15     | 0,99     | 0,041  |
| Позвоночные переломы                       | 0,52     | 0,49     | 0,145  |
| Внепозвоночные переломы                    | 0,53     | 0,51     | 0,33   |
| Лучевая терапия                            | 0,98     | 0,8      | <0,004 |
| Хирургические вмешательства                | 0,44     | 0,4      | 0,098  |
| Время до наступления скелетного осложнения | 64,9 нед | 90,3 нед | 0,089  |

**Таблица 3. Степень изменения маркеров костной резорбции и формирования после 12 недель терапии (%)**

|                      | СТх (сыв) | СТх (моча) | КЩФ | PINP | Остеокальцин |
|----------------------|-----------|------------|-----|------|--------------|
| Бондронат®           | -76       | -78        | -37 | -47  | -35          |
| Золедроновая кислота | -73       | -86        | -26 | -39  | -26          |

При сопоставлении, в ходе мета-анализа, частоты скелетных осложнений и риска их развития с другими применяемыми бисфосфонатами Бондронат® как во внутривенной форме, так и в пероральной показал равные возможности с золедроновой кислотой. Риск развития скелетных осложнений снижался на 39–40% в сопоставлении с золедроновой кислотой — 41% и памидронатом — 33%.

Одним из показаний для бисфосфонатов является терапия гиперкальциемии. Бондронат® был изучен в различных дозах у 109 пациентов с выраженной гиперкальциемией на фоне злокачественных образований в течение 28 дней после однократной инфузии 2 мг, 4 мг или 6 мг Бондроната®.

Введение Бондроната® вызвало достоверное снижение уровня сывороточного кальция у всех пациентов по сравнению с исходным уровнем уже на 2-й день лечения ( $p < 0,05$ ) (рис. 3). На 7-й день лечения нормокальциемия была достигнута: у 42,1% пациентов, получавших 2 мг Бондроната®; у 62,2% — 4 мг Бондроната®; у 70,6% — после введения 6 мг Бондроната®. Таким образом, эффективность Бондроната® зависит от исходного уровня кальция и дозы Бондроната®. Достоверных различий в эффективности доз 4 и 6 мг отмечено не было. При этом рекомендовано для применения:

- умеренная гиперкальциемия ( $< 3,0$  ммоль/л\*) — 2 мг Бондроната® однократно;
- выраженная гиперкальциемия ( $> 3,0$  ммоль/л\*) — 4 мг Бондроната® однократно;

\* — концентрация Са с поправкой на альбумин

таза, остеокальцин, N- и C-концевые проколлагены пропептида коллагена I типа (PINP и ICTP).

Для прямого сравнения способности влиять на костную резорбцию двух эффективных бисфосфонатов — Бондроната® в таблетках и золедроновой кислоты — было проведено открытое рандомизированное исследование III фазы у больных раком молочной железы с метастазами в кости, результаты которого были опубликованы в 2007 г. В исследование были включены 275 больных, которых рандомизировали на получение Бондроната® 50 мг внутрь ежедневно, или золедроновой кислоты 4 мг в/в каждые 4 нед. Терапия проводилась в течение 12 нед. Основной целью исследования являлась степень подавления остеолита, основанная на динамике маркеров костной резорбции и формирования. Основные результаты исследования представлены в табл. 3.

Отмечена равная способность золедроновой кислоты и перорального приема Бондроната® в дозе 50 мг подавлять остеолит.

При анализе побочных эффектов была отмечена более низкая частота их развития на фоне приема Бондроната® (65% больных), чем при внутривенном введении золедроновой кислоты (76% больных). Существенно реже встречались реакции острой фазы (повышение температуры и гриппоподобный синдром в первые 3 дня после начала лечения — 2 и 27% соответственно).

Раньше быстрым и эффективным способом купирования костной боли являлась лучевая терапия, применение которой ограничивается невозможностью ее повторного использования на те же зоны.

Так как была показана определенная нефротоксичность золедроновой кислоты (доза более 4 мг не рекомендуется для применения при терапии каждые 3–4 нед), а нефротоксичность и прочие побочные эффекты внутривенного Бондроната® (6 мг) не превышали таковых при сравнении с плацебо (исследование MF4265), то возникла идея интенсивного применения Бондроната® с целью быстрого снижения костной боли без риска увеличения побочных эффектов.

Результаты исследования Heidenreich A. у больных с гормонорезистентным раком предстательной железы с метастазами в кости и выраженным болевым синдромом продемонстрировали, что введение Бондроната® 6 мг в течение 3 дней подряд быстро и значительно снижает выраженность болевого синдрома у 89% больных, у 39% больных боль была полностью купирована. Была отмечена полная безопасность интенсивного применения внутривенного Бондроната® с точки зрения нефротоксичности.

Это исследование можно считать очень успешным, так как интенсивное применение Бондроната® (инфузии 6 мг 3 дня подряд) позволяет эффективно снижать выраженность костной боли у больных с метастазами в кости.

Полученные результаты позволили инициировать два рандомизированных исследования интенсивного применения Бондроната® 6 мг в 1-й, 2-й, 3-й дни внутривенно, далее каждые 28 дней в сравнении с золедроновой кислотой в стандартном режиме (исследование Bon-I-Pane) и интенсивное применение Бондроната® 6 мг в 1-й, 2-й, 3-й дни внутривенно, далее Бондроната® 50 мг внутрь ежедневно также в сравнении с золедроновой кислотой в стандартном режиме (исследование Bon-O-Pane).

Таким образом, в настоящее время развиваются два успешных направления в применении бисфосфонатов: активное применение высокоэффективного перорального Бондроната® и возможность эффективного подавления костной боли, обусловленной метастазами в кости, путем интенсивного использования малотоксичного внутривенного бисфосфоната Бондроната® в дозе 6 мг внутривенно в течение 3 дней подряд.

В настоящее время исследуется эффективность бисфосфонатов при применении ингибиторов ароматазы в течение длительного времени как в лечебном, так и в адьювантном режиме. Известно, что их применение вызывает остеопороз. Существует большой контингент больных раком молочной железы, получающих по поводу метастатической болезни эндокринотерапию и не нуждающихся в парентеральных введениях препаратов. Появление перорального Бондроната® также может значительно улучшить качество жизни практически здоровых людей, избавив их от необходимости частых визитов к врачу с целью проведения внутривенных инфузий бисфосфонатов.